



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

INFLUENCIA EN EL CRECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL DURANTE LOS TRES PRIMEROS AÑOS DE VIDA DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO A LAS 36 SEMANAS DE EDAD POSMENSTRUAL

Autora: Izaskun Dorronsoro Martín

Directores:

Dr. Saénz de Pipaón Marcos
Dr. Quero Jiménez

Madrid 2012

El presente trabajo ha sido parcialmente financiado con las siguientes ayudas:

- Premio a la ayuda a la investigación SEN 2007: “Efecto de la nutrición inmediata al nacimiento sobre el crecimiento y el desarrollo durante los dos primeros años de vida en recién nacidos de muy bajo peso”
- Proyecto FIS PI041631: “Estudio longitudinal de niños de muy bajo peso al nacimiento: determinación de composición corporal, repercusión hormonal y neurológica y factores genéticos que influyen en la desnutrición prenatal y postnatal”

Parte de los resultados de este trabajo han sido comunicados en diversos congresos nacionales e internacionales. La relación de los mismos se encuentra incluida al final de esta tesis doctoral.

ÍNDICE

1. ÍNDICE DE TABLAS.....	7
2. ÍNDICE DE FIGURAS	10
3. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	13
4. INTRODUCCIÓN.....	15
4.1. ESTADO DEL ARTE: DESNUTRICIÓN EN EL PREMATURO.....	16
4.1.1. Nuestra experiencia previa	16
4.1.2. Curvas de crecimiento	19
4.1.3. Efectos beneficiosos de la nutrición	21
4.1.4. Consecuencias adversas del crecimiento recuperador.....	25
4.1.4.1. Enfermedad coronaria.....	27
4.1.4.2. Hipertensión	29
4.1.4.3. Hiperlipidemia	29
4.1.4.4. Diabetes/resistencia a la insulina.....	30
4.2. NUTRICIÓN DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO.....	33
4.2.1. Necesidades proteicas.....	35
4.2.2. Necesidades calóricas	37
4.2.3. Papel de la leche materna	38
4.3. MÉTODOS DE MEDIDA DE COMPOSICIÓN CORPORAL	40
4.3.1. MODELOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL.....	40
4.3.2. TÉCNICAS DE MEDIDA DE COMPOSICIÓN CORPORAL	42
4.3.2.1. Peso bajo el agua. Hidrodensitometría	43
4.3.2.2. Pletismografía de desplazamiento de aire	44
4.3.2.3. Métodos de dilución	48
4.3.2.3.1. Agua corporal total	49
4.3.2.3.2. Agua extracelular.....	50
4.3.2.3.3. Agua intracelular	51
4.3.2.4. Densitometría	51
4.3.2.4.1. Principios de utilización	52
4.3.2.4.2. Validez del método	54
4.3.2.4.3. Comparación entre métodos	56
4.3.2.5. Impedanciometría	57
4.3.2.5.1. Principios de bioimpedanciometría	57
4.3.2.5.2. Tipos de bioimpedanciometría	60
▪ Impedanciometría de frecuencia única	60
▪ Impedanciometría multifrecuencia	60
▪ Espectroscopia bioeléctrica	60
▪ Bioimpedanciometría segmentaria	61
▪ Bioimpedanciometría segmentaria localizada.....	61
▪ Análisis de bioimpedanciometría por vector	62
4.3.2.6. Resonancia magnética	63
4.3.2.7. Tomografía axial computarizada	63
4.3.2.8. Análisis de neutrones activados. Potasio corporal total	64

4.3.2.8.1.	Potasio corporal total	64
4.3.2.8.2.	Activación de neutrones	64
4.3.2.9.	Antropometría (pliegues).....	65
4.4.	CRECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL DEL RECIÉN NACIDO	
TÉRMINO Y PRETÉRMINO		68
4.4.1.	Modelos de referencia en el recién nacido término	70
4.4.2.	Conocimientos actuales sobre la composición corporal del recién nacido pretérmino.....	75
5.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	79
6.	PACIENTES Y MÉTODOS	81
6.1.	PACIENTES.....	82
6.2.	RECOGIDA DE DATOS	82
6.3.	TÉCNICAS UTILIZADAS	86
6.3.1.	Antropometría.....	86
6.3.2.	Medición de perímetros	87
6.3.3.	Medición de pliegues.....	87
6.3.4.	Impedanciometría	89
6.3.5.	Densitometría	91
6.3.6.	Cálculo de índices.....	91
6.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	91
7.	RESULTADOS	93
7.1.	PACIENTES.....	94
7.2.	DESCRIPTIVO	96
7.3.	MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	97
7.3.1.	Peso, talla y perímetro cefálico	97
7.3.1.1.	Peso.....	101
7.3.1.2.	Talla	102
7.3.1.3.	Perímetro cefálico.....	104
7.3.1.4.	Pacientes con puntuación z por debajo de -2 a los 24 meses de edad corregida	105
7.3.2.	Perímetro braquial	106
7.3.3.	Pliegues cutáneos.....	106
7.3.3.1.	bicipital	107
7.3.3.2.	tricipital.....	107
7.3.3.3.	subescapular.....	107
7.3.3.4.	suprailíaco.....	107
7.3.3.5.	relación pliegue tricipital/subescapular	108
7.4.	COMPOSICIÓN CORPORAL	108
7.4.1.	Densitometría	108
7.4.1.1.	Masa grasa.	108
7.4.1.2.	Porcentaje de masa grasa.....	111
7.4.1.3.	Índice de masa grasa.....	114
7.4.1.4.	Masa libre de grasa	116
7.4.1.5.	Índice de masa libre de grasa.....	117
7.4.1.6.	Densidad mineral ósea.....	118
7.4.1.7.	Contenido mineral óseo (CMO)	120
7.4.1.8.	Relación CMO/Masa magra a partir de agua corporal total.....	121
7.4.2.	Impedanciometría	122
7.4.2.1.	Agua corporal tota (ACT).....	122

7.4.2.2.	Masa magra (impedanciometría).....	123
7.4.2.3.	Porcentaje de masa magra a partir de agua corporal total	125
7.4.2.4.	Índice de masa magra a partir de agua corporal total (kg/m ²)	126
7.4.3.	Porcentaje de masa grasa a partir de ecuaciones derivadas mediante pliegues cutáneos.....	127
7.4.3.1.	Porcentaje de masa grasa (ecuaciones de Brook).....	128
7.4.3.2.	Porcentaje de masa grasa (ecuaciones de Slaughter).....	128
7.4.3.3.	Porcentaje de masa grasa (ecuaciones de Deurenberg).....	128
7.5.	COMPARACIÓN ENTRE MÉTODOS DE MEDIDA DE COMPOSICIÓN CORPORAL.....	129
7.6.	COMPOSICIÓN CORPORAL SEGÚN MODELO MULTICOMPARTIMENTAL EN BASE A LOS DATOS OBTENIDOS	132
8.	DISCUSIÓN.....	137
8.1.	EVOLUCIÓN ANTROPOMÉTRICA DE NUESTROS PACIENTES	138
8.1.1.	Peso.....	138
8.1.2.	Talla.....	145
8.1.3.	Perímetro cefálico.....	147
8.2.	MASA GRASA	149
8.2.1.	Cantidad de masa grasa	149
8.2.2.	Porcentaje de masa grasa. Índice de masa grasa	151
8.3.	MASA MAGRA (ACT)/%MASA MAGRA/ ÍNDICE DE MASA MAGRA A PARTIR DE AGUA CORPORAL TOTAL.....	155
8.4.	CONTENIDO MINERAL ÓSEO (CMO)	157
8.5.	DENSIDAD MINERAL ÓSEA	161
8.6.	CONTENIDO MINERAL ÓSEO/MASA MAGRA.....	162
8.7.	ECUACIÓN PREDICTIVA DEL PORCENTAJE DE MASA GRASA A PARTIR DE PLIEGUES CUTÁNEOS	163
9.	CONCLUSIONES.....	165
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	168
11.	ANEXOS.....	188
11.1.	ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRE, MADRE O TUTORES DE LOS NIÑOS A TÉRMINO SANOS.....	189
11.2.	ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRE, MADRE O TUTORES DE LOS NIÑOS PREMATUROS	192
11.3.	ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRE, MADRE O TUTOR	196
11.4.	ANEXO 4 :HOJA DE RECOGIDA DE DATOS GRUPO CONTROL CON SEGUIMIENTO:	197
11.5.	ANEXO 5: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS NIÑOS DE MUY BAJO PESO	207

1.ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Ratio de enfermedad coronaria en relación con el índice de masa corporal al nacimiento y a los seis años.....	28
Tabla 2: Estudios comparativos de medición de la composición corporal mediante pletismografía-hidrodensitometría.....	47
Tabla 3: Ecuaciones para el cálculo de la composición corporal según Rigo.....	55
Tabla 4: Estudios de composición corporal en recién nacidos a término.....	73
Tabla 5: Estudios sobre composición corporal del recién nacido prematuro.....	77
Tabla 6: Número de pacientes estudiados en cada momento del estudio.....	95
Tabla 7: Número total de revisiones realizadas a cada paciente.	95
Tabla 8: Promedio de días entre la edad a la que se debería haber realizado la revisión y el momento en que se realizó la misma.	96
Tabla 9: Características y morbilidad neonatal en los grupos.	96
Tabla 10: Antropometría de los prematuros al nacimiento.	97
Tabla 11: Peso, talla y perímetro cefálico.	99
Tabla 12: Puntuaciones z: peso, talla y perímetro cefálico	100
Tabla 13: Cambios en la puntuación z de peso dentro de cada grupo.	102
Tabla 14: Cambios en la puntuación z de talla dentro de cada grupo.	103
Tabla 15: Cambios en la puntuación z de perímetro cefálico dentro de cada grupo...	105
Tabla 16: Porcentaje de pacientes con puntuación z por debajo de 2 a los 2 años.....	106
Tabla 17: Perímetro braquial (cm).	106
Tabla 18: Pliegue bicipital (mm).	107
Tabla 19: Pliegue tricipital (mm).....	107
Tabla 20: Pliegue subescapular (mm).	107
Tabla 21: Pliegue suprailíaco (mm).	107
Tabla 22: Relación pliegue subescapular/tricipital.....	108
Tabla 23: Masa grasa obtenida mediante densitometría (gramos).	109
Tabla 24: Análisis de los cambios en la cantidad de masa grasa en gramos dentro de cada grupo a lo largo del tiempo.	110
Tabla 25: Incremento de masa grasa mes.....	111
Tabla 26: Porcentaje de masa grasa (densitometría).	112
Tabla 27: Niveles de significación del análisis de la evolución del porcentaje de masa grasa dentro de cada grupo a lo largo del tiempo.	113
Tabla 28: Incremento del porcentaje de masa grasa.....	114
Tabla 29: Índice de masa grasa (Kg/m^2).....	115
Tabla 30: Niveles de significación de la evolución del índice de masa grasa dentro de cada grupo a lo largo del tiempo.	116
Tabla 31: Masa libre de grasa (gramos).	116
Tabla 32: Índice de masa libre de grasa (kg/m^2).	117
Tabla 33: Densidad mineral ósea (g/cm^2).....	119
Tabla 34: Contenido mineral óseo (CMO) en gramos.	120
Tabla 35: Comparación CMO entre grupos en todos los puntos del estudio.	121
Tabla 36: Relación contenido mineral óseo/masa magra.	122
Tabla 37: Agua corporal total (litros).	123
Tabla 38: Masa magra a partir de ACT (gramos).....	124
Tabla 39: Porcentaje de masa magra obtenido a partir de agua corporal total.....	125
Tabla 40: Niveles de significación de la evolución del porcentaje de masa magra dentro de cada grupo a lo largo del tiempo.....	126
Tabla 41: Índice de masa magra a partir de agua corporal total.....	127
Tabla 42: Porcentaje de masa grasa obtenido mediante las ecuaciones de Brook.	128
Tabla 43: Porcentaje de masa grasa obtenido mediante las ecuaciones de Slaughter..	128

Tabla 44: Porcentaje de masa grasa obtenido mediante ecuaciones de Deurenberg....	128
Tabla 45: Coeficientes del modelo de Deurenberg-densitometría con su intervalo de confianza del 95% y su significación.	130
Tabla 46: Coeficientes del modelo de Slaughter-densitometría con su intervalo de confianza del 95% y su significación.	131
Tabla 47: Coeficientes del modelo de Brook-densitometría con su intervalo de confianza del 95% y su significación.	131
Tabla 48: Coeficientes del modelo experimental con intervalo de confianza del 95%.132	
Tabla 49: Ajuste para la ecuación de Brook aplicado a la muestra de validación.	134
Tabla 50: Ajuste para ecuación de Deurenberg aplicado a la muestra de validación. 134	
Tabla 51: Ajuste para ecuación de Slaughter aplicado a la muestra de validación.	135
Tabla 52: Ajuste para el modelo experimental aplicado a la muestra de validación....	135

2.ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Edad gestacional y desnutrición

Figura 2: Ventilación mecánica y desnutrición

Figura 3: Ventilación de alta frecuencia y desnutrición

Figura 4: Sepsis tardía y desnutrición

Figura 5: Displasia broncopulmonar y desnutrición

Figura 6: Niños pequeños para la edad gestacional y desnutrición

Figura 7: Modelo bicompartimental

Figura 8: Modelo tricompartimental

Figura 9: Modelo tetracompartmental

Figura 10: Bioimpedanciometría por vector de un paciente tras someterse a un trasplante de pulmón

Figura 11: Modelo de composición corporal según Fomon et al

Figura 12: Pacientes reclutados

Figura 13: Evolución de la puntuación z de peso

Figura 14: Evolución de la puntuación z de talla

Figura 15: Relación pliegue subescapular/tricipital

Figura 16: Masa grasa obtenida por densitometría

Figura 17: Incremento de masa grasa en gramos/mes

Figura 18: Porcentaje de masa grasa (densitometría).

Figura 19: Incremento del porcentaje de masa grasa

Figura 20: Índice de masa grasa.

Figura 21: Masa libre de grasa

Figura 22: Índice de masa libre de grasa

Figura 23: Densidad mineral ósea

Figura 24: Contenido mineral óseo (CMO)

Figura 25: Relación CMO/MM obtenida mediante agua corporal total

Figura 26: Agua corporal total

Figura 27: Masa magra a partir de agua corporal total

Figura 28: Porcentaje de masa magra obtenido a partir de agua corporal total

Figura 29: Índice de masa magra a partir de agua corporal total

Figura 30: Porcentaje de masa grasa obtenido mediante densitometría y pliegues cutáneos (ecuaciones de Brook, Slaughter y Deurenberg)

Figura 31: Representación gráfica de los valores del porcentaje de masa grasa obtenidos mediante densitometría y mediante las ecuaciones de Brook, Slaughter, Deurenberg y el modelo experimental propuesto

3.GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACT: agua corporal total
AEG: adecuado para la edad gestacional
CI: cociente de inteligencia
CIR: crecimiento intrauterino retardado
Cm: centímetro
CMO: contenido mineral óseo
DBP: displasia broncopulmonar
DEXA: densitometría
DMO: densidad mineral ósea
G: gramo
GEG: grande para la edad gestacional
HDL: high density lipoprotein
IGF 1: insuline- like growth factor 1
IMC: índice de masa corporal
IMG: índice de masa grasa
IMLG: índice de masa libre de grasa
Kg: kilogramo
L: litro
LDL: low density lipoprotein
M: metro
MG: masa grasa
MLG: masa libre de grasa
MO: masa ósea
PC: perímetro cefálico
PEG: Pequeño para la edad gestacional
PRN: peso de recién nacido
RNEBP: recién nacido de extremado bajo peso
RNPTBN: recién nacido pretérmino bien nutrido a las 36 semanas
RNPTMN: recién nacido pretérmino malnutrido a las 36 semanas
RNT: recién nacido término
VAFO: Ventilación de alta frecuencia

4.INTRODUCCIÓN

4.1. ESTADO DEL ARTE: DESNUTRICIÓN EN EL PREMATURO

Es un hecho constatado que la desnutrición del recién nacido prematuro es un problema muy frecuente (1, 2) con consecuencias importantes sobre la salud a largo plazo. Se ha demostrado la asociación entre el crecimiento intrauterino retardado y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes tipo II (3), pero cada vez hay más evidencias de esas alteraciones metabólicas en relación con la prematuridad (4-7). Por otra parte, está descrito que la desnutrición condiciona un peor desarrollo neurológico en estos niños, muchos de los cuales tienen ya otros problemas neurológicos asociados, por lo que resulta fundamental conocer la influencia de la desnutrición y las posibles estrategias de mejora de la nutrición para obtener los máximos beneficios sin desarrollar consecuencias adversas.

4.1.1. Nuestra experiencia previa

En nuestro hospital (8), se ha analizado el crecimiento de los RNPT con edad gestacional menor a 33 semanas entre los años 2003 y 2005. En total nacieron 472 niños, de los que fueron excluidos 110 por falta de datos. Se estudió el peso al nacimiento, a los 28 días de vida y a las 36 semanas de edad posmenstrual. Posteriormente se analizó la influencia de la enfermedad aguda y crónica sobre la desnutrición. Con este propósito, se definió enfermedad aguda como la necesidad de ventilación mecánica, de ventilación de alta frecuencia, o sepsis tardía. A su vez la enfermedad crónica se definió como la presencia de displasia broncopulmonar (necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posconcepcional). Se definió la desnutrición posnatal como la constatación del descenso en la puntuación z desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad posmenstrual.

Todos nuestros niños experimentaron desnutrición postnatal. En cuanto a la influencia de los factores analizados se obtuvieron los siguientes resultados:

En primer lugar, se reveló como fundamental la edad gestacional (figura1): la variación de la puntuación z en niños menores o iguales de 28 semanas de edad gestacional fue de

-1,73, frente a un descenso de la puntuación z del -1,2 en aquellos mayores de 28 semanas de edad gestacional ($p<0,0001$).

En cuanto a la influencia de la ventilación mecánica (figura 2), se dividió a la población estudiada en tres grupos: aquellos que no precisaron ventilación mecánica, los que lo hicieron por un periodo de ≤ 3 días o los sometidos a ventilación por más de tres días. Sólo se demostraron diferencias entre este último grupo y los dos anteriores ($p<0,0001$), mientras que los niños sin ventilación mecánica o con una duración de la misma inferior a tres días se comportaban de forma similar. En cuanto a la influencia de la ventilación de alta frecuencia (figura 3) se vio que el descenso de la puntuación z de peso a las 36 semanas era significativamente mayor (-1,78 frente a -1,36; $p<0,0001$) en aquellos niños que la precisaron. También se demostraron influyentes la sepsis tardía (descenso de la puntuación z de 1,62 entre los que la padecieron y del -1,36 en el resto, $p<0,0001$) (Figura 4) y la presencia de enfermedad crónica (figura 5), considerada en este estudio como la presencia de displasia broncopulmonar (descenso de -1,62 frente a -1,34 en los niños sin displasia).

Al analizar de forma separada los niños pequeños para la edad gestacional, y aunque éstos tenían una puntuación z menor a las 36 semanas con respecto a los niños que nacieron con peso adecuado para su edad gestacional, el descenso en la puntuación z desde el nacimiento hasta las 36 semanas fue menor en los niños pequeños para la edad gestacional (figura 6).

Figura 1. Edad gestacional y desnutrición.

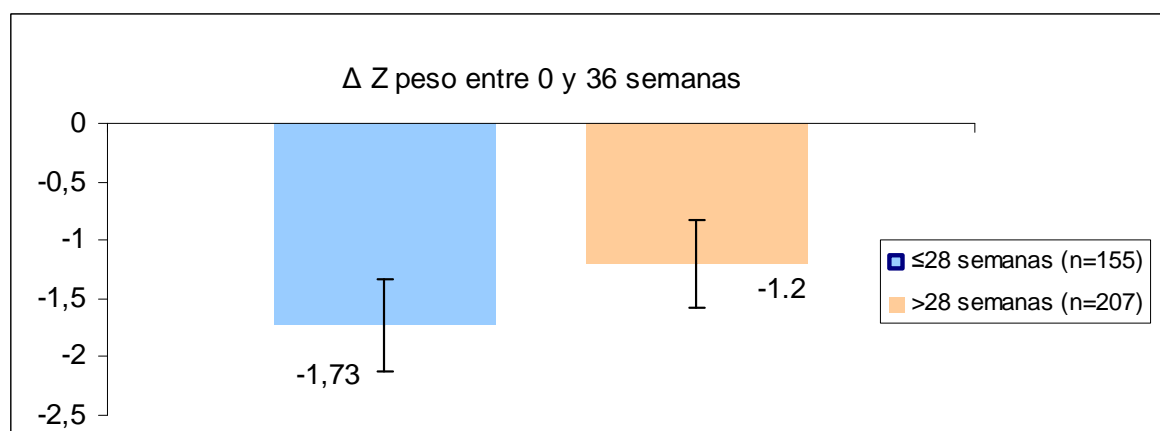


Figura 2. Ventilación mecánica y desnutrición.

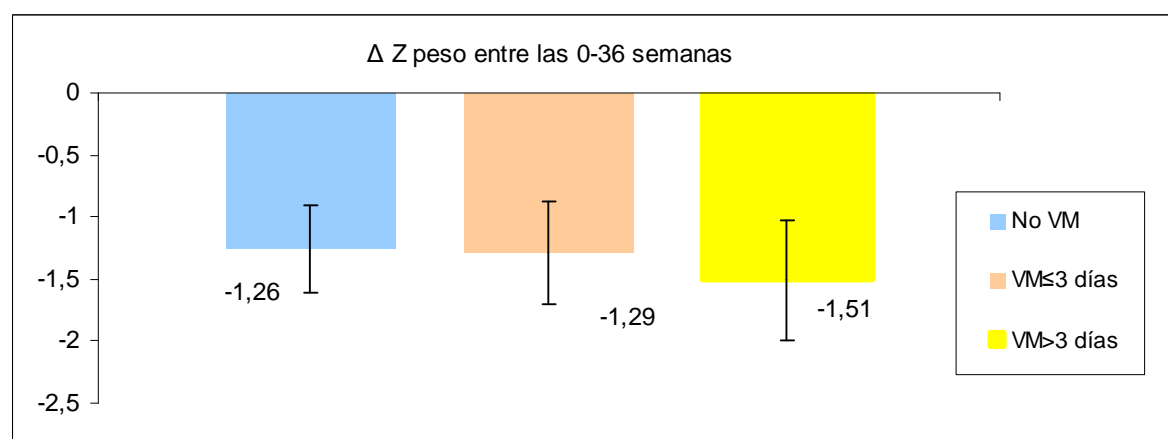


Figura 3. Ventilación de alta frecuencia (VAFO) y desnutrición.

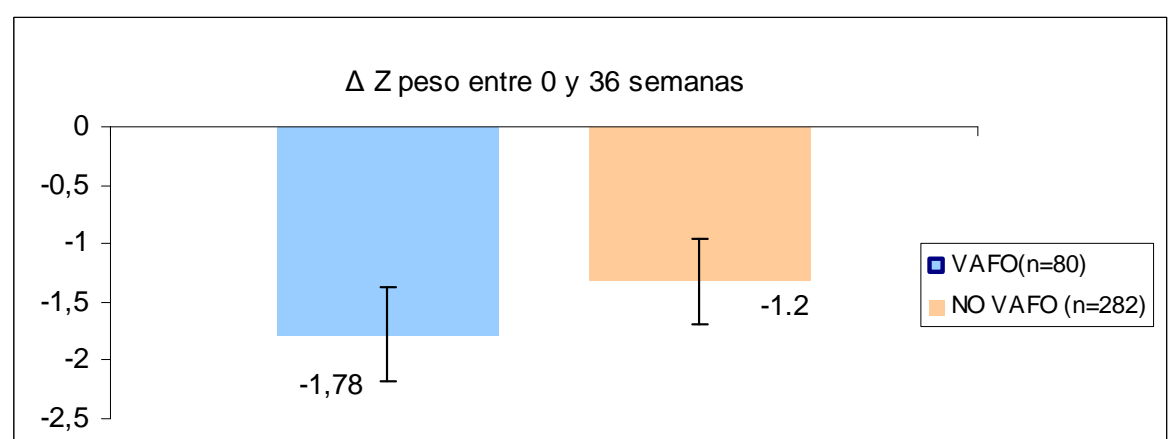


Figura 4. Sepsis tardía y desnutrición.

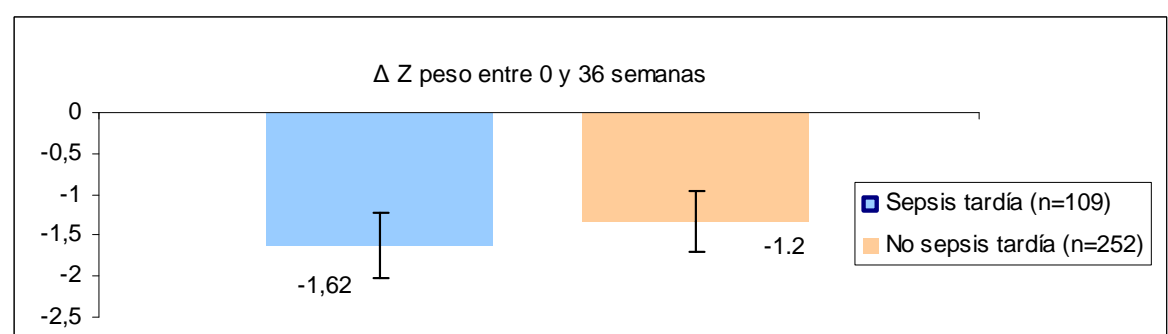


Figura 5. Displasia broncopulmonar y desnutrición.

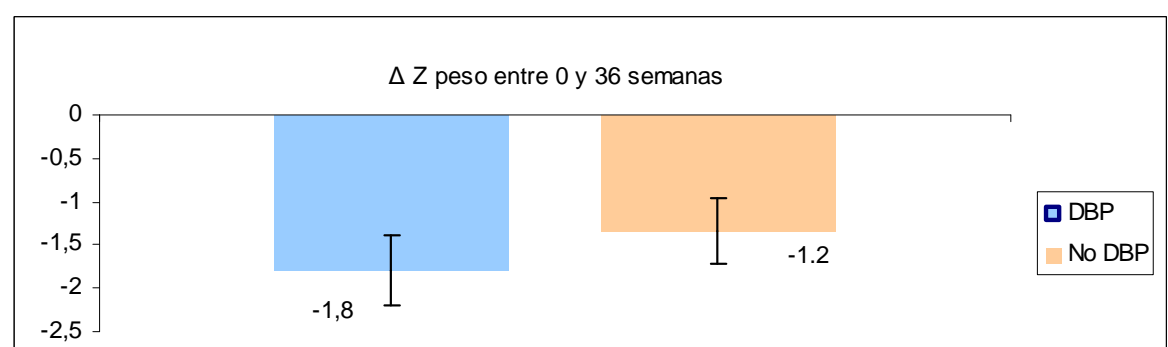
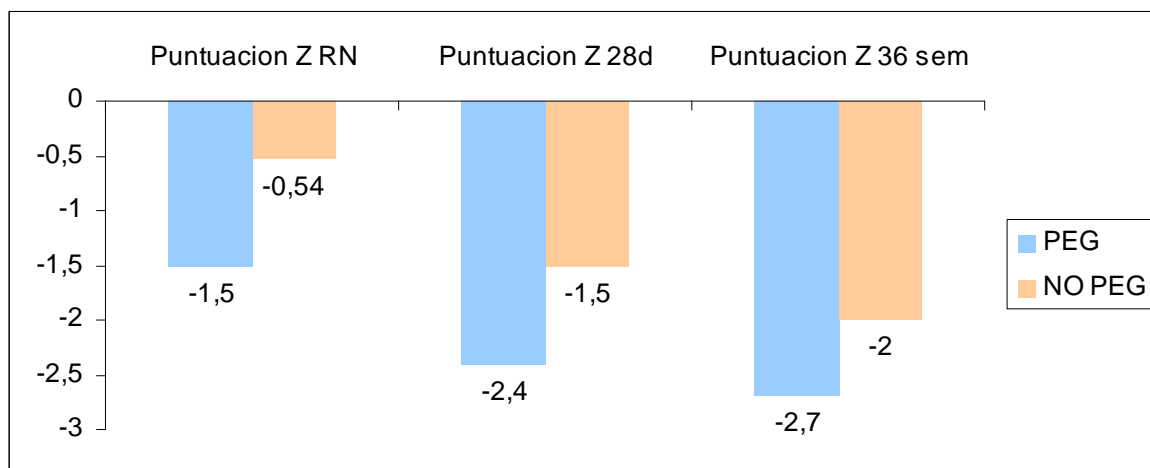


Figura 6. Niños pequeños para la edad gestacional (PEG) y desnutrición.



Este descenso prácticamente universal de la puntuación z de peso que observamos en nuestro estudio, se produce de forma generalizada en las unidades neonatales españolas: alrededor de un 77% de los pretérminos de muy bajo peso son dados de alta con pesos inferiores al percentil 10 (2)

4.1.2. Curvas de crecimiento

Actualmente uno de nuestros objetivos fundamentales en la evaluación de cualquier recién nacido pretérmino es el de conseguir una ganancia ponderal adecuada. Sin embargo, es difícil definir “ganancia adecuada” en el prematuro. En general, se suele recurrir a la curvas de crecimiento intrauterino para evaluar el estado y seguimiento de nuestros niños, pero ¿son éstas realmente adecuadas? (9) .En primer lugar, estas curvas fueron definidas a partir del peso y la edad gestacional de recién nacidos pretérmino por Lubchenco en 1963 (10, 11). En aquella época la edad gestacional se estimaba únicamente a partir de la historia materna, puesto que no existía la ecografía como método de rutina para corregir la fecha de la última regla. Además, muchas veces se desconoce la causa de la prematuridad, y bien pudiera ser que el crecimiento intrauterino en niños que nacen de forma prematura ya fuese distinto del de aquellos niños sanos que llegan a término y cuyo crecimiento previo al nacimiento es imposible estimar. Posteriormente se han elaborado nuevas tablas con actualización de los datos con respeto a las de Lubchenco, como son las de Alexander, basadas en los datos al nacimiento de 3.134.970 recién nacidos en Estados Unidos, y publicadas en 1996 (12) o las últimas publicadas por Olsen en 2010(13).

En cuanto a los datos obtenidos en base a nuestra población, se utilizan las gráficas de Carrascosa, publicadas por primera vez en 2004 y modificadas en el año 2008 en base a una población de 9.362 recién nacidos de entre 26 y 42 semanas de edad gestacional en Cataluña y Zaragoza (14, 15)

Actualmente se han elaborado tablas basadas en estimaciones ecográficas de peso fetal (16, 17). Comparadas con las tablas de Lubchenco, la utilización de estos nuevos modelos clasifica a más niños prematuros como con retraso del crecimiento, y además, muestran que la incidencia del retraso del crecimiento es mayor cuanto menor es la edad gestacional. Es decir, que parece confirmarse que el crecimiento intrauterino en los niños pretérminos se aparta de la normalidad. En el estudio de Cooke en el 2007 (16) se analizaron un total de 7.898 recién nacido pretérminos menores de 35 semanas de edad gestacional a lo largo de 25 años, con el objetivo de evaluar la incidencia de retraso del crecimiento oculto. Para ello, calcularon la puntuación z de peso al nacimiento de dos formas: en base a tablas elaboradas a partir del peso medido al nacimiento (tablas de peso al nacimiento de la Child Growth Foundation) y en base a tablas obtenidas mediante pesos estimados por ecografía fetal. Como era de esperar, un amplio número de niños quedaron clasificados como pertenecientes al grupo de “crecimiento intrauterino retardado” únicamente en base a las tablas de estimación ecográfica de pesos. A este grupo Cooke los definió como niños con “crecimiento retardado escondido”. A continuación calculó la morbi-mortalidad neonatal de los distintos grupos. Para aquellos niños con peso al nacimiento entre 1 y 3 desviaciones estándar por encima de la media (en base a tablas de la Child Growth Foundation) la mortalidad era menor, mientras que si evaluaba la mortalidad en base a las tablas de peso fetal estimado, los resultados diferían: ésta fue mayor para aquellos niños situados por debajo de -3 desviaciones estándar. En los niños con pesos al nacimiento por encima de 1 desviación estándar de la media observó reducciones en el riesgo de padecer sepsis, enfermedad pulmonar crónica, ductus arterioso persistente y enterocolitis necrosante que, sin embargo, no se observaron con los pesos fetales estimados. Restricciones del crecimiento intrauterino severas (inferiores a -3 desviaciones standard en base al peso fetal estimado y a -2 desviaciones estándar en base al peso al nacimiento) se asociaron con un aumento en el riesgo de enterocolitis necrosante. En este artículo se establece que la clasificación de niños en base a pesos estimados por ecografía fetal puede ayudar a establecer de forma más precisa el papel que juega el crecimiento retardado en la enfermedad. Probablemente, el establecimiento

de este grupo de niños con “crecimiento intrauterino retardado” actualmente no clasificados como tales podría ayudarnos a aclarar comportamientos diferentes en cuanto a recuperación de peso, problemas nutricionales, etc. , dándonos una imagen más real de los problemas existentes.

Por otro lado, y como subraya Ehrenkranz en su editorial en relación con la publicación de Cooke, (17), las curvas de estimación de peso en base a medidas intrauterinas tampoco están exentas de fallos, tanto en cuanto a estimación de la edad gestacional como a la propia medición fetal, por lo que antes de cambiar completamente el sistema de clasificación de niños y desestimar las curvas basadas en el peso al nacimiento deberíamos perfeccionar los métodos ecográficos de clasificación y medida.

En cualquier caso se debe tener siempre en cuenta que la clasificación de nuestros niños en base a curvas preexistentes no está exenta de sesgos, y que si bien es importante poder establecer grupos de riesgo para prever comportamientos y actuaciones, estos siempre deben estar supeditados a cada paciente y situación concreta.

4.1.3. Efectos beneficiosos de la nutrición

Lucas (18) fue el primero en establecer una relación entre el desarrollo intelectual y la nutrición. En 1982 realizó un estudio con 424 prematuros menores de 1.850 gramos en el que asignó de forma aleatoria estos niños a recibir una fórmula de prematuros, bien de forma aislada o bien como complemento de la leche materna o de una fórmula para niños a término. La intervención finalizaba en el momento en que los niños recibían el alta o bien alcanzaban los 2.000 gramos. Observó que a los 18 meses de edad aquellos niños que habían recibido fórmula de prematuros durante el periodo de intervención, obtenían mejores puntuaciones motoras y de neurodesarrollo que aquellos nutridos con fórmula estándar. Posteriormente realizó un análisis de los niños cuando cumplieron 7 años (19) Los niños que habían recibido fórmula pretérmino con o sin materna tenían mayor ganancia ponderal, y aquellos alimentados únicamente con fórmula pretérmino tenían un crecimiento mayor del perímetro cefálico. Al analizar los resultados en los test de neurodesarrollo, observó que únicamente existían diferencias en el grupo de varones, y que en éstos los que habían recibido fórmula de prematuros tenían de media un cociente de inteligencia (CI) verbal 12,2 puntos superior a los receptores de leche para términos, así como 6,3 puntos superior en el cociente de

inteligencia global. Estas diferencias eran incluso mayores en el grupo que había recibido fórmula de prematuros de forma exclusiva. En cuanto a las niñas no observó diferencias entre los distintos grupos de estudio. Tampoco se objetivaron diferencias entre el grupo de niños y niñas si los varones habían recibido fórmula para pretérminos. En este contexto parecería que el cerebro del varón es especialmente susceptible a la influencia de la nutrición en etapas precoces abriendo la puerta a la importancia del establecimiento de una nutrición individualizada. Además, encontraron un mayor porcentaje de niños con parálisis cerebral en el grupo alimentado con fórmula de término.

La leche materna por si misma también ha demostrado proporcionar beneficios objetivos en cuanto a desarrollo cognitivo, motor, conductual, y tasas de rehospitalización: en el estudio de Betty Vohr (20) , por cada aumento de 10 ml/kg/día de leche materna se observó un aumento en el índice de desarrollo mental de 0,53, del psicomotor de 0,63, conductual de 0,82 y un descenso de la tasa de rehospitalización de un 6%. En este estudio la mayor parte de la leche materna fue suplementada con fortificadores específicos de leche materna (hasta en un 70% del total de los niños). Sin embargo, otro estudio paralelo al anteriormente citado de Lucas (21) compara la evolución neurológica de RNPT que recibieron lactancia materna procedente de donante versus fórmula de prematuros. Se estratificó una población de 502 prematuros con peso inferior a 1.850 gramos a recibir leche materna procedente de banco de donante o leche de prematuros, bien como única dieta o como suplemento a la leche proporcionada por sus madres. Los niños que recibieron fórmula de prematuros, ya fuera como única dieta o como suplemento de leche materna, obtuvieron mejores índices en cuanto a respuesta motora fina, adaptativa, lenguaje, y CI global a los 9 meses de edad corregida. Analizando los grupos por separado, no se encontraron diferencias significativas en los grupos que habían recibido leche de donante versus prematuro de forma aislada, aunque sí existía una tendencia a la mejoría de índices de desarrollo en estos últimos. Por el contrario, al comparar los grupos en que se utilizó leche de madre con suplemento (pretérmino o donante), los que recibieron suplemento con leche de pretérmino tuvieron puntuaciones más altas en todas las áreas analizadas. Estas diferencias se encontraron de forma más clara en aquellos que recibieron al menos un suplemento de un 50% de la ingesta total en forma de leche de prematuros. Además, analizando factores que pudieran influir en estos resultados, encontraron que eran más susceptibles de mostrar un efecto beneficioso de la suplementación con fórmula de

pretérmino los niños pequeños para su edad gestacional y aquellos que precisaron ventilación mecánica durante más de 24 horas. En cuanto al sexo, si bien la diferencia de CI entre los suplementados con fórmula versus los que recibieron leche de donante era mayor en varones, la diferencia con respecto a las mujeres no fue significativa.

Se acepta que el la recuperación del perímetro cefálico a lo largo de los dos primeros años de vida se correlaciona positivamente con el desarrollo neurológico a largo plazo (22, 23). Estudios como el de Cooke (24) corroboran la idea de que el menor crecimiento del perímetro cefálico se correlaciona con secuelas en el neurodesarrollo, pero, además, dan un paso más tratando de describir si existen periodos críticos en los que el crecimiento del perímetro cefálico (PC) es de mayor importancia en cuanto al desarrollo posterior de complicaciones neurológicas. Así, en dicho estudio realizado en niños pretérminos menores de 1.500 gramos, se encontró que existía una correlación entre el CI a los 8 años y la puntuación z del perímetro cefálico a los 4 y 15 años, mientras que la mayor correlación entre el PC y la presencia de secuelas motoras se encontraba con el crecimiento del perímetro cefálico entre el nacimiento y el alta. Así, y según este autor, existirían distintas etapas críticas para el desarrollo cerebral según se consideraran habilidades cognitivas o motoras, abriendo nuevos retos en las estrategias preventivas contra la desnutrición posnatal. Ehrenkantz también realizó un estudio (25) en el que evaluó la influencia de la velocidad de crecimiento intrahospitalaria en el crecimiento y el desarrollo neurológico a los 18-22 meses de edad corregida. La cohorte reclutada en este caso eran 495 niños de entre 501 y 1000 gramos de peso al nacimiento. Entre los resultados obtenidos destacaron un descenso en las tasas de rehospitalización, índice de desarrollo motor <70, índice de desarrollo psicomotor <70 y parálisis cerebral conforme aumentaba la velocidad de crecimiento intrahospitalario y la velocidad de crecimiento craneal. Los mejores resultados de desarrollo neurológico y de crecimiento se observaron en los niños con tasas de ganancia ponderal mayores a 18 g/kg/día y de crecimiento de perímetro craneal mayor de 0,9 cm/semana. Por tanto, y a tenor de estos resultados, resulta de suma importancia la monitorización estrecha del crecimiento postnatal con el fin de poder implementar estrategias nutricionales que ayuden a lograr estos objetivos. Resultados similares se han objetivado en otros estudios (26, 27)

En cuanto a la influencia de la desnutrición intraútero, se ha asociado el retraso del crecimiento intrauterino con descensos en el CI, la capacidad de comprensión de la lectura, y peor desarrollo motor (28). Sin embargo, otros estudios (29) que comparan niños de diferente edad gestacional pero el mismo peso al nacimiento (es decir,

pequeños para la edad gestacional (PEG) y de peso adecuado para su edad gestacional (AEG) pero de menor edad gestacional) encuentran que en el desarrollo neurológico es más importante la edad gestacional (y por tanto las complicaciones durante el periodo neonatal) que el hecho de nacer o no desnutrido, mientras que la desnutrición intraútero tiene mayor importancia en el crecimiento somático incluso hasta los 5 años de edad, evidenciando la importancia de la sumación de diversos factores (nutrición, edad gestacional, complicaciones neonatales....) en el neurodesarrollo.

En los niños pretérminos y PEG, una dieta más rica energéticamente durante los 10 primeros días de vida se asoció a mayores tasas de recuperación de perímetro cefálico a lo largo de los primeros 12 meses de edad (la mayoría antes de los 6 meses) (30). A la hora de comparar los resultados de test de desarrollo (cociente de desarrollo/cociente de inteligencia) los niños PEG que habían experimentado recuperación en el perímetro cefálico obtenían cifras marcadamente superiores que aquellos que no lo habían hecho. Comparados con el grupo de peso adecuado para su edad gestacional (AEG) los niños PEG con recuperación del perímetro cefálico obtenían cifras superiores entre los 2 y los 4 años, mientras que los que no habían experimentado recuperación obtenían cifras significativamente inferiores. De adultos, los niños que habían experimentado recuperación tenían un perímetro cefálico similar al de los niños AEG, término, y éste no difería del de sus padres. Por el contrario, los que no habían experimentado recuperación tenían un perímetro cefálico significativamente inferior al de sus padres.

En resumen, parece que queda claro que la nutrición tiene un papel fundamental en el crecimiento de los niños pretérmino, que a su vez condiciona el desarrollo neurológico de estos niños. Además, su repercusión en el neurodesarrollo puede ser evaluada en gran parte a partir del crecimiento del perímetro cefálico. Por otra parte parecen existir periodos críticos en los que el papel de la nutrición es especialmente relevante por lo que la nutrición de estos pequeños debería ser evaluada de forma constante para tratar de potenciar al máximo aquellos aspectos influenciados y lograr así mejorar el desarrollo neurológico especialmente comprometido en estos pacientes.

4.1.4. Consecuencias adversas del crecimiento recuperador

Tras un periodo inicial carencial, los seres vivos son capaces de experimentar un crecimiento recuperador hasta llegar a compensar el déficit inicial. Este crecimiento recuperador se conoce como catch up, y es común observarlo en la población de prematuros, puesto que, como hemos mencionado, la desnutrición posnatal es la morbilidad más frecuente.

Existen múltiples ventajas del crecimiento recuperador (definidas en el punto anterior), pero cada vez son más los artículos e investigaciones que relacionan este proceso con efectos secundarios deletéreos sobre el organismo (31) . En estudios animales (32) se ha observado que ratas embarazadas y lactantes expuestas a una dieta hipoprotéica sufren una alteración permanente en el metabolismo hepático, aun después de regresar a una dieta normal. La supervivencia de estas ratas se altera de forma considerable, aumentando si la desnutrición se producía en ratas lactantes y disminuyendo si esta se producía durante el crecimiento intrauterino.

En estudios en relación con el riesgo cardiovascular de recién nacidos pretérminos (33) se ha comprobado que la funcionalidad del endotelio (en concreto su capacidad de dilatarse, expresión de la funcionalidad y distensibilidad de los vasos) medida a los 13-16 años en prematuros es significativamente menor en los niños que experimentaron una mayor ganancia ponderal durante las dos primeras semanas de vida, sin existir diferencias en cuanto a la dieta recibida con posterioridad. Esta distensibilidad vascular disminuía en aproximadamente un 4%, lo que supone un efecto negativo comparable al del tabaco y la diabetes insulina dependiente en adultos. Además, el efecto del crecimiento precoz anulaba el efecto del peso al nacimiento, dando a entender que los factores extrauterinos son más importantes que los intrauterinos en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. De hecho con estos resultados podrían explicarse tanto el efecto protector de la lactancia materna (por el hecho de que el crecimiento es más lento en niños con esta alimentación) como el efecto deletéreo del crecimiento intrauterino retardado (puesto que estos niños experimentan crecimiento recuperador) sobre el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Estos datos parecen confirmarse en estudios retrospectivos que evalúan factores de riesgo en sujetos muertos por enfermedad cardiovascular (34): existe un aumento del riesgo de muerte en aquellos hombres que habiendo nacido con bajo peso al nacimiento presentan un índice de masa corporal por encima de la media en la adolescencia (entre los 7 y los

15 años). Este aumento del riesgo se ha estimado en un 14% por cada disminución de una unidad (kg/m^2) en el índice de masa corporal al nacimiento, y en un 22% por cada unidad (kg/m^2) de aumento del índice de masa corporal a los 11 años de edad. Aquellos niños con índices de masa corporal mayores al nacimiento tenían un menor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, incluso si durante la infancia tenían sobrepeso, mientras que el riesgo ya de por sí superior de los niños delgados al nacer se incrementaba todavía más si desarrollaban sobrepeso. Además los niños pequeños para su edad gestacional que experimentan crecimiento recuperador tienden a tener un aumento de la grasa de distribución central con respecto a aquellos con peso adecuado para su edad gestacional al nacimiento (35, 36), y es conocida la importancia de la obesidad central como uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Resultados similares han sido descritos por otros autores (37-39). Así pues, de estos estudios se deduce que el crecimiento posnatal debería ser estrechamente controlado, especialmente en aquellos niños pequeños para la edad gestacional, con el fin poder modular este riesgo. En un estudio realizado en Gambia (40) no se encontró aumento en el riesgo cardiovascular ni en el desarrollo de síndrome X en niños pequeños para su edad gestacional que fueron sometidos a una dieta baja en grasas y que permanecieron delgados durante su desarrollo.

Hay varios artículos que tratan de explicar estos resultados como consecuencia de una respuesta adaptativa a la desnutrición intraútero: así, la redistribución del flujo vascular por hipoxia mantenida (niños CIR) para favorecer el flujo cerebral en detrimento del flujo renal, conduciría a un menor número de nefronas y a una disminución de la respuesta adaptativa posnatal a cambios circulatorios (41). Además, para mantener el flujo sanguíneo necesario los grandes vasos sufrirían modificaciones en su endotelio que a largo plazo conducen a una disminución en la distensibilidad de los mismos (42). También existirían cambios adaptativos tanto en la secreción de diversas hormonas (como la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 y la hormona de crecimiento) como en la sensibilidad de los tejidos a las mismas que harían que estos niños fueran especialmente susceptibles al desarrollo de enfermedades durante la etapa adulta (43, 44). Ya en el momento del nacimiento (sangre de cordón umbilical) existe una correlación entre el peso al nacimiento y los niveles de IGF 1 y de IGFBP_3 (45). En un estudio realizado sobre ratas se ha comprobado que la combinación de la desnutrición prenatal que desarrolla crecimiento intrauterino retardado y una nutrición posnatal agresiva que conduzca a una aceleración del crecimiento conlleva un aumento

de la mortalidad (46). Por último, se ha especulado con la posibilidad de que los niños con bajo peso al nacimiento, al experimentar una ganancia ponderal rápida, lo harían en base sobre todo a incrementar su masa grasa (47).

En estos niños, con crecimiento intrauterino retardado o pequeños para la edad gestacional, se ha descrito (48) un aumento en la aparición durante la edad adulta del denominado “síndrome metabólico”, caracterizado por la aparición de resistencia a la insulina, diabetes tipo II, dislipemia y esteatosis hepática. Esto podría explicar el aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en estos niños durante la edad adulta.

A continuación se expone parte de la evidencia disponible sobre el incremento de enfermedad coronaria, presión arterial sistólica, hiperlipidemia y diabetes mellitus/resistencia a la insulina.

4.1.4.1. Enfermedad coronaria

Cada vez son más los estudios que corroboran la existencia de un aumento importante de riesgo cardiovascular en los prematuros y malnutridos. En concordancia con los datos expuestos en el párrafo anterior, debe mencionarse el estudio de cohorte de Helsinki (49), que incluyó 20.431 niños nacidos entre los años 1924 y 1944 y en el que se observó que aquellos que en la edad adulta padecían diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular estaban sobrerrepresentados por niños con bajo peso intraútero y durante los primeros años de infancia, pero que luego experimentaron un crecimiento muy rápido. En un análisis de subgrupos de esta misma cohorte publicado por Eriksson en 2001 (50), tanto el bajo peso como el índice ponderal bajo (peso al nacimiento /altura³) al nacimiento, se asociaron con un aumento del riesgo cardiovascular. El mantener al año de vida un peso, talla o índice de masa corporal (peso/talla²) bajos también aumentaba el riesgo (OR de 1,83 en hombres con índice de masa corporal menor a 16 kg/m² frente a 1 si el índice de masa corporal se situaba por encima de 19, $p < 0,0004$). Sin embargo, a partir del año, una ganancia ponderal rápida aumentaba el riesgo de enfermedad cardiovascular aunque únicamente en aquellos hombres que tuvieron un índice ponderal al nacimiento < 26 . En este caso el OR asociado para cada incremento en una unidad en la desviación estándar del índice de masa corporal entre 1 y 12 años fue de 1,27 (1.1-1.47, $p = 0,001$). Este efecto era

claramente observable a partir de los seis años (ver tabla 1). Por tanto, se subraya la importancia de la vigilancia de la nutrición y la ganancia ponderal en aquellos niños nacidos con pesos bajos, sin embargo debemos ser críticos en cuanto a las consecuencias extraídas del mismo, puesto que, en primer lugar, no se analizó la nutrición muy precoz (ya hemos visto que otros estudios sí asociaban un aumento del riesgo cardiovascular a la ganancia de peso rápida y precoz) y tampoco si el índice de masa corporal al año de vida mejoró con respecto al inicial (podría ser que los niños más desnutridos sí estuvieran experimentando ganancia ponderal rápida aun cuando su índice de masa corporal estuviera todavía por debajo de lo normal).

Tabla 1: Ratio de enfermedad coronaria en relación con el índice de masa corporal al nacimiento y a los seis años

	Índice ponderal al nacimiento			
	<26.0		>26.0	
Índice de masa corporal a los 6 años	Cociente de riesgo	Número de casos/casos totales	Cociente de riesgo	Número de casos/ casos totales
≤13,6	1,67 (0,94-2,99)	25/362	2,54 (1,47- 4,38)	34/307
14,2	2,17 (1,24-3,79)	30/318	1,80 (1,04-3,12)	32/409
14,8	2,00(1,12-3,57)	25/300	1,94 (1,14-3,31)	37/472
15,4	3,50(2,04-6,02)	35/236	1,27 (0,71-2,27)	25/462
>15,4	2,48 (1,35-4,54)	21/228	1,00	21/542
p	0,04		0,0001	

Es curioso observar que resultados similares se observan también en lugares en donde las tasas de desnutrición son elevadas. En la India, y dentro del estudio sobre nutrición Puna (51) se analizó el crecimiento y la composición corporal mediante medición de perímetro braquial, medidas antropométricas y densitometría en 698 niños hasta los 6 años de edad, relacionándose con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, resistencia a la insulina, colesterol, tensión arterial). Se objetivó que los niños con un perímetro braquial menor a los 6 meses tenían mayor resistencia a la insulina ($p<0,001$), pero sin embargo un perímetro braquial mayor a partir del año de edad se asociaba a un incremento en la tensión arterial sistólica. Tras la infancia, tanto el peso, la talla, el perímetro braquial como los pliegues cutáneos se asociaban con aumento del riesgo cardiovascular: aumentos de aproximadamente un tercio de la

desviación estándar del peso a cualquier edad se asociaron con un aumento del 6% en la resistencia a la insulina a los seis años de edad y con un aumento de 0,6 mm Hg en la tensión arterial sistólica. Cabe destacar que, en este país el crecimiento de los niños es en general lento, y muchos de los niños entrarían dentro de la clasificación de desnutridos según criterios de la OMS.

4.1.4.2. Hipertensión

La hipertensión es uno de los factores de riesgo más importantes y conocidos en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Anteriormente se ha expuesto cómo la distensibilidad del endotelio disminuye en aquellos niños que experimentan una ganancia ponderal rápida (33). Se ha comprobado que (52) tanto en niños pretérminos como términos, el peso al nacimiento y el perímetro cefálico (considerando éste último como un parámetro de desnutrición sostenida a lo largo de la gestación mientras que una disminución del peso al nacimiento de forma aislada sería expresión de desnutrición intrauterina tardía) influyen en la tensión arterial del adulto, con un descenso medio de 0,5mm Hg de tensión arterial sistólica por cada incremento de 1 cm en el perímetro cefálico, y un descenso de la misma de aproximadamente 2 milímetros de mercurio por cada incremento de 1 kg en el peso al nacimiento. Además, los sujetos con un menor peso al nacimiento, pero con tasas de crecimiento posteriores (tanto de peso como de talla) elevadas muestran cifras de tensión arterial más altas, si bien no se puede diferenciar si esto se produce de forma independiente cualesquiera que sean los parámetros de crecimiento intraútero.

4.1.4.3. Hiperlipidemia

Como hemos mencionado con anterioridad, el crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer, y la recuperación posterior se han asociado con el desarrollo en la edad adulta del denominado síndrome metabólico.

La desnutrición intraútero produce un aumento del perfil lipídico aterogénico (aumento del cociente LDL/HDL), según se ha demostrado en estudios poblacionales como el realizado en Holanda justo después de un periodo de carencia nutricional. Esta población, sometida por tanto a un periodo de desnutrición prenatal tuvo al llegar a la

edad adulta una prevalencia mucho mayor de enfermedad cardiovascular y un mayor cociente LDL/HDL (53, 54). Estos datos se han demostrado en otros trabajos (55), en los que encuentran que existe una relación inversa entre el perímetro abdominal al nacimiento (éste refleja el tamaño del hígado, de importancia fundamental en la síntesis y excreción de colesterol) y la concentración de colesterol total, LDL y apolipoproteína B en la edad adulta. Es decir, parece ser que el perfil lipídico en adultos se ve influido de forma permanente por la desnutrición prenatal.

Y ¿qué sucede con la ganancia ponderal a lo largo de la infancia en niños prematuros? Parece ser que el aumento del perímetro abdominal, de la masa grasa y del índice de masa corporal a los 19 años condiciona la existencia de un perfil lipídico aterogénico (56), por lo que, según estos datos, deberíamos redoblar esfuerzos en intentar disminuir la obesidad durante la adolescencia.

En cualquier caso de los estudios mencionados se deduce la necesidad e importancia de conocer la composición corporal, y, sobre todo, la ganancia de masa grasa en estos niños susceptibles de realizar una recuperación de peso, puesto que no sólo la ganancia de peso, sino cómo y cuándo se produce dicha ganancia van a condicionar la aparición de enfermedades en la edad adulta.

4.1.4.4. Diabetes/resistencia a la insulina

Se ha constatado la existencia de un patrón de resistencia a la insulina que se encuentra ya incluso en sangre de cordón en todos los niños prematuros, independientemente de si son PEG o no (45). Existen además múltiples evidencias que constatan la asociación entre peso al nacimiento y diabetes mellitus tipo II.

La adaptación fetal a un entorno ambiental adverso podría producir alteraciones a largo plazo en la regulación hormonal, incluyendo un aumento de la secreción del glucocorticoides adrenales, lo que a su vez, podría conllevar un aumento de la incidencia de diabetes en estos pacientes (57) Estudios animales (58) demuestran que parte de las células beta pancreáticas fetales son eliminadas en el periodo neonatal. Estas células se restauran posteriormente, dando lugar a islotes de células beta con una liberación característica de insulina propia del periodo postnatal. Estos procesos normales de apoptosis-neogénesis varían al modificar las pautas nutricionales, lo que

puede conllevar la aparición de diabetes/intolerancia a la glucosa. Se cree que el tercer trimestre de gestación es fundamental para el desarrollo adecuado de las células beta pancreáticas.

Los niños con retraso de crecimiento intrauterino o bajo peso al nacimiento sometidos a un test de sobrecarga oral de glucosa experimentan hiperinsulinismo y disminución de la captación de glucosa con respecto a sujetos sanos (59). Además, la insulina produce un estímulo sobre la síntesis de triglicéridos, por lo que la existencia de hiperinsulinismo podría explicar la hipertrigliceridemia observada en estos pacientes (60). Algunos estudios sobre crecimiento fetal restringido (61, 62) promulgan la existencia de una disfunción de las células beta pancreáticas, y por tanto una disminución de la secreción de insulina, aunque esto no ha sido confirmado en otros (63). También existe la posibilidad de que la resistencia a la insulina observada en sujetos con bajo peso al nacimiento sea la consecuencia tanto de factores adversos ambientales durante el crecimiento intrauterino como de una cierta susceptibilidad genética (64); así, hay varios polimorfismos genéticos que predisponen a una diabetes tipo II en niños con bajo peso al nacimiento, como el pro 12Ala del en PPAR-gamma2 (65, 66)

Esta influencia de la nutrición intraútero podría producir cambios estructurales que dieran lugar a la aparición de un determinado fenotipo en la edad adulta (la denominada “programación”). En el estudio desarrollado por Finken el al (67) en 346 sujetos de 19 años de edad nacidos de forma prematura antes de las 32 semanas de edad gestacional se comprobó que el peso al nacimiento (expresado como desviaciones estándares) no se relacionaba con la insulina, péptido C ni resistencia a la insulina a esa edad. Existía una asociación débil entre la ganancia ponderal rápida durante los tres primeros meses de vida y los niveles de insulina ($p=0,05$). La asociación más clara se encontró entre la presencia de obesidad y masa grasa en la edad adulta y niveles más elevados de insulina, péptido C y resistencia a la insulina (todos con $p<0,001$). Además el efecto de la obesidad sobre estos parámetros se veía magnificado en los sujetos con bajo peso al nacimiento.

Como conclusión, nos encontramos en la difícil disyuntiva de qué hacer con la nutrición en los prematuros: por una parte, como se expuso en primer lugar, la desnutrición se asocia a un peor desarrollo neurológico. Por otra, el incremento rápido de peso posnatal podría condicionar un incremento de la morbi-mortalidad a largo

plazo. En una revisión sistemática sobre la ganancia ponderal rápida en la infancia y el desarrollo de obesidad publicada en el 2006 (68) se defiende la posibilidad de que existan factores genéticos y nutricionales individuales que podrían modular la conversión de esta ganancia de peso en grasa visceral y, por tanto, el desarrollo de resistencia a la insulina. Por ello, sería realmente interesante conocer cómo se traduce exactamente la ganancia ponderal, analizando de qué forma ganan peso estos niños, para así poder prever el desarrollo de complicaciones y realizar la suplementación alimenticia de la forma más adecuada posible para obtener el máximo beneficio con los menores efectos adversos.

4.2. NUTRICIÓN DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

En el apartado anterior se expuso la importancia del crecimiento en el desarrollo del niño pretérmino. Parece que el crecimiento recuperador implica un mejor desarrollo neurológico en nuestros pacientes, preocupación importante en niños que parten con clara desventaja respecto a los niños a término. Por otra parte, y como también ha sido revisado, dado que el crecimiento somático y el crecimiento recuperador no están exentos de riesgos, debe mantenerse una estrecha vigilancia para conseguir el máximo beneficio con los menores efectos adversos (69, 70). Esto puede ser particularmente importante en niños con retraso del crecimiento intrauterino, sometidos a unas condiciones de privación intraútero que conducen a un reajuste metabólico adaptativo a esta situación. Por ejemplo, se ha postulado que los niños con crecimiento intrauterino retardado (CIR) experimentan una hipoactivación del sistema IGF 1 (insuline-like growth factor 1) con el fin de utilizar el escaso aporte nutricional para la supervivencia, en lugar de para el crecimiento. Posteriormente, y sometidos a un aumento brusco en el aportes de nutrientes, se produciría una hiperactivación del sistema IGF1 para compensar la falta de crecimiento intraútero. Esta hiperactividad se traduce en un aumento de la resistencia a la insulina que puede dar lugar a una diabetes mellitus tipo 2 (71). Aparentemente, el patrón de crecimiento más desfavorable es este, en el que a un periodo de privación nutricional le sigue otro de rápido crecimiento (46).

En estudios animales se ha demostrado que los cambios nutricionales afectan de forma importante esta regulación. Si sometemos a ratas recién nacidas a una dieta rica en carbohidratos, se produce de forma inmediata hiperinsulinemia y, además, esta respuesta se transmite de forma genética a su descendencia. En esta misma población, la administración de una dieta baja en proteínas también produce alteraciones en las células beta pancreáticas y en la liberación de insulina, lo que conlleva la aparición de intolerancia a la glucosa posteriormente (72).

Lucas (73, 74) fue el primero en desarrollar el concepto de "programación nutricional". Se basa en la afirmación de que, ante un insulto producido en un periodo crítico de la embriogénesis, se produce un cambio permanente de función o estructura de un órgano. La programación puede ser consecuencia de señales internas o factores ambientales, incluyendo fármacos y hormonas, que a su vez pueden programar el desarrollo posterior mediante varios mecanismos, entre otros:

- directamente (por ejemplo, pérdida de un miembro por alteración del riego vascular).
- por delección, inducción o desarrollo anómalo de una estructura corporal.
- por ajustes fisiológicos que ocurren tras un estímulo o agresión en un periodo crítico, lo que conduce a la aparición de consecuencias funcionales a largo plazo.

Los nutrientes, además, pueden actuar de forma directa produciendo cambios en diferentes señales metabólicas, que incluso pueden dar lugar a consecuencias tardías, así, por ejemplo, se ha visto que si se sobrealimenta a monos durante la infancia, estos experimentan sobrepeso durante el periodo en que son sobrealimentados. Posteriormente estos monos volvían a un peso normal, pero en la adolescencia de nuevo, y ahora sin necesidad de aumentar la ingesta, se convertían en obesos. Esto demuestra que la programación puede aparecer de forma tardía (75).

Lucas en su artículo (73) aboga por tres aspectos a considerar en cuanto a la programación:

- en primer lugar el momento en que se produce: así, por ejemplo, parece ser que para el desarrollo neurológico el embarazo es la etapa crítica, y que, por tanto, los niños más inmaduros son más susceptibles a alteraciones neurológicas, mientras que a la hora de considerar riesgos cardiovasculares el momento del nacimiento es el mayor condicionante.

- el tiempo de aparición del efecto programado: lo que conlleva un seguimiento riguroso, ya que, por ejemplo, las consecuencias adversas cardiovasculares aparecen de forma tardía.

- la cuantía de las consecuencias: que condicionará la mayor o menor relevancia de la misma.

En cualquier caso, parece quedar claro que la nutrición va a jugar un papel fundamental tanto en la evolución a corto plazo de nuestros niños, como en la futura aparición de complicaciones.

Pero ¿qué se sabe acerca de la nutrición en prematuros?

Dada su enorme relevancia cada vez es mayor el número de artículos publicados al respecto. Sin embargo, la actuación individualizada no deja de ser un proceso complejo donde deberemos tener en cuenta tanto el estado nutricional del niño al nacimiento (reflejo de su nutrición intraútero), como su situación clínica debida a procesos intercurrentes y la evolución en el tiempo de parámetros somáticos y bioquímicos que

permitan evaluar las consecuencias de nuestra actuación. Como se ha mencionado previamente, la desnutrición postnatal en niños pretérmino es un proceso universal, por lo que una nutrición agresiva, tanto enteral como parenteral, instaurada de forma precoz, debería producir una importante mejora en nuestros pacientes. En un estudio aleatorizado realizado por Wilson et al, (76) en el que se comparaba una nutrición agresiva precoz con el régimen estándar, se observó una reducción de la desnutrición postnatal (considerada como peso inferior al décimo percentil al alta) de un 74% a un 56%, lo que sin embargo no ha sido comprobado en otros estudios en que sólo obtienen descensos en las tasa de desnutrición de un 10% a pesar de mejorar las estrategias nutricionales (77). Además, existen datos que demuestran que la ingesta energética durante la primera semana de vida modula la influencia de las enfermedades agudas padecidas durante el periodo neonatal en la aparición de secuelas a largo plazo (78) , lo que subraya el efecto de la programación.

4.2.1. Necesidades proteicas

Es sabido que el feto recibe intraútero una cantidad importante de aminoácidos a través de la placenta. Sin embargo, tradicionalmente la administración proteica en el prematuro se ha visto limitada debido al temor de producir intolerancia (aumento del nitrógeno uréico en sangre, acidosis metabólica...). Se ha demostrado que la restricción proteica conduce a restricción del crecimiento (79, 80). En los últimos veinte años, se ha acumulado evidencia en relación con la administración precoz de aminoácidos, comprobándose que esta política frena o revierte el catabolismo proteico (81, 82). Además, cada vez se están utilizando tasas mayores de proteínas de forma más precoz; P. Thureen (83) encontró que dosis de 3 g/kg/día de aminoácidos administrados en las primeras 24 horas a un grupo de niños de muy bajo peso al nacimiento producían un aumento de la tasa de aminoácidos en sangre y un aumento de la síntesis proteica con respecto a un grupo de las mismas características que recibió una dosis de 1 g/kg/día de aminoácidos. Con estas dosis de aminoácidos (complementados con 1 g/kg/día de lípidos y los hidratos de carbono necesarios para mantener glucemias de entre 80 y 100 mg/dl), los niveles sanguíneos de aminoácidos eran similares o ligeramente inferiores a los detectados en sangre de cordón de fetos en el segundo y tercer trimestre de gestación. Además, también se encontró que en este grupo de niños aumentaban los niveles de insulina, que podría ser la responsable del aumento en la síntesis proteica. No

se encontraron efectos adversos (aunque subraya que incluso de haberse producido un aumento del BUN éste podría ser el resultado únicamente de la utilización de proteínas como sustrato energético y que no tendría porqué representar una toxicidad de las mismas). Otros autores han descrito que fórmulas hiperprotéicas e hipercalóricas (aportes de 4,2 g/kg/día de proteínas junto con aportes energéticos de 150 kcal/kg/día) consiguen mejores cifras de crecimiento que las obtenidas con leche materna suplementada, y lo que es más importante, lo hacen fundamentalmente a expensas de una ganancia en masa magra (84).

En cuanto a la evolución posterior de niños en función de la ingesta proteica, Pondexter encontró que a las 36 semanas de edad posmenstrual los niños que recibieron aportes ≥ 3 g/kg/día de proteínas de forma precoz (antes de los 5 días de vida) tenían un peso, talla y perímetro cefálico superior al grupo que no lo había recibido. Por el contrario, a los 18 meses sólo se observaron diferencias en el perímetro cefálico de los varones y no se obtuvieron tampoco diferencias en test de neurodesarrollo (85)

Para calcular los aportes necesarios para sostener las tasas de crecimiento intraútero suelen utilizarse dos métodos:

- factorial: evalúa las tasas de absorción, biodisponibilidad y las pérdidas urinarias de nitrógeno: estima tasas de entre 3,3 (86) y 4 g/kg/día (87)
- determinación de los aportes que sostienen las tasas de crecimiento intraútero: arroja necesidades de alrededor de 3 g/kg/día (88, 89)

Así pues parece que unos aportes de entre 3 y 4 g/kg/día bastarían para evitar pérdidas. Sin embargo debemos considerar que todos los niños prematuros experimentan una pérdida de peso inicial de entre un 10 y un 20%. Parte de esta pérdida es de líquidos (menos importante en este contexto), pero parte es de masa magra y grasa. Es decir, que no basta sólo con evitar las pérdidas, debemos fomentar la recuperación (90). En este sentido y dado que la pérdida inicial de peso y el tiempo hasta la recuperación del peso al nacimiento varían en cada sujeto, las pautas de nutrición deberían individualizarse, con el fin de aportar lo estrictamente necesario para fomentar un aumento en la masa magra sin aumentar los depósitos grasos (91).

Además de la cantidad de proteínas necesarias, también debe prestarse atención a la calidad de las mismas. Uno de los factores determinantes para la utilización proteica es la disponibilidad de aminoácidos esenciales, es decir: tirosina, cistina, taurina, histidina, glicina, glutamina y arginina, y también que la proporción de aminoácidos no esenciales sea la adecuada para favorecer la síntesis proteica (92).

En cuanto a las necesidades proteicas tras el alta, parece que con tasas de proteínas de hasta 2,7 g/100 kcal se obtienen los mismos resultados antropométricos a las 12 semanas de edad corregida que con cifras de 3,6 g/100 kcal (1), sin embargo se debe monitorizar estrechamente el crecimiento para determinar la posible necesidad de aumentar la ingesta en el caso de que este no sea el adecuado (93, 94).

4.2.2. Necesidades calóricas

A lo largo de las últimas décadas los aportes energéticos considerados como necesarios han sufrido grandes modificaciones. La dificultad de cuantificar exactamente el metabolismo basal del prematuro hacen que el cálculo preciso de las calorías que necesita un recién nacido de bajo peso sea muy difícil.

El balance energético en el feto entre las semanas 24-28 es aproximadamente de 24 Kcal/kg/día, mientras que en etapas posteriores éste se eleva a 28 Kcal/kg/día (95). Sin embargo, en estudios en prematuros se han encontrado balances energéticos más elevados, de alrededor de 50 Kcal/kg/día. Si se añade a este balance energético las necesidades basales obtenidas mediante calorimetría (60-75 Kcal/kg/día) (96) , sería necesario administrar aproximadamente 125-130 Kcal/kg/día en estos niños prematuros para obtener un balance energético adecuado .

Sin embargo existen numerosos factores que influyen en el gasto energético. Mediante el método de agua doblemente marcada, se ha comprobado que los niños de muy bajo peso sometidos a ventilación mecánica tienen un menor gasto energético (85 Kcal/kg/día) durante los primeros días de vida. Si estos mismos niños siguen precisando asistencia ventilatoria a las 3-5 semanas de vida su gasto energético aproximado es de 86-94 Kcal/kg/día (97, 98). Además de la ventilación mecánica, existen otros factores que modifican el gasto energético basal (99) , como son la utilización de corticoides postnatales, el uso de xantinas, el padecimiento de sepsis...., lo que hace, por tanto, más compleja la especificación exacta de las necesidades energéticas.

Lo que si parece estar claro es que así como la ingesta de aminoácidos es el factor más importante en la síntesis proteica, sólo se requiere un mínimo de energía para asegurar la adecuada utilización de estas proteínas. Así, parece que aportes de energía no proteica inferiores a 60 Kcal/kg/día (100) podrían determinar que las proteínas ingeridas fuesen utilizadas como sustrato energético, en lugar de para la síntesis proteica. Por el contrario, tasas de energía muy superiores no modificarían el balance

proteico sino que únicamente conducen a un aumento de la producción de masa grasa (88), generalmente de forma inversa a la relación proteínas/energía (101) (86). El ratio de energía/proteínas recomendado por estos autores como el ideal para obtener una ganancia de masa magra sin un aumento excesivo de masa grasa, es de 3-3,3 gramos de proteínas por cada 100 kcal, cociente que disminuye conforme aumenta la edad gestacional(101). Sin embargo, un estudio reciente (84) pone en evidencia mejores cifras de crecimiento fundamentalmente a partir de masa magra cuando se suministra de forma simultánea altas concentraciones de proteína y energía (4,2g/kg/día y 150 kcal/kg/día respectivamente).

En cuanto a las necesidades tras el alta, Carver et al (102) encontraron mayores tasas de crecimiento a los 6 meses en los niños que recibían una fórmula enriquecida (22 Kcal/oz versus 20 Kcal/oz), así como mayor crecimiento del perímetro cefálico a los 1, 3, 6 y 12 meses en este grupo, diferencias estas últimas no halladas por Lucas (103) en su estudio sobre la influencia de la leche suplementada tras el alta.

4.2.3. Papel de la leche materna

En primer lugar ha de destacarse el papel protector de la leche materna frente al desarrollo de enterocolitis necrosante, que ha sido ampliamente demostrado (104) con tasas de reducción de la misma de entre 6 a 10 veces inferior. Este efecto protector también se ha visto cuando los niños son alimentados con leche materna procedente de donante (105).

Además, se ha encontrado que la utilización de leche materna mejora el cociente intelectual de los niños, como ha sido resaltado en el apartado de “efectos beneficiosos de la nutrición”(20). También se ha constatado que los prematuros alimentados con fórmula materna o de donante tienen en la adolescencia niveles de tensión arterial de media 4,1 puntos más baja que los prematuros alimentados con fórmula artificial. La proporción de leche materna o donada era inversamente proporcional la presión arterial media en estos niños (106). Esto tiene particular relevancia si tenemos en cuenta que los problemas cardiovasculares a largo plazo tienen una especial prevalencia en los prematuros.

Una limitación de la leche materna es que no siempre cumple los requerimientos nutricionales exigidos en los niños pretérminos, tanto en contenidos proteicos como en minerales (sodio, calcio, fósforo), por lo que se recomienda bien la utilización de

fortificantes o la suplementación con leche de prematuro. Los niños alimentados con leche materna suplementada experimentan peores tasas de crecimiento intrahospitalario que aquellos alimentados con fórmula de prematuro (107), pero a más largo plazo, el peso, talla y perímetro cefálico de un grupo de prematuros alimentados con leche materna (en un 74% de los casos fortificada) evaluados a los 18 meses de edad es similar al de los prematuros que recibieron fórmula, mientras que el índice de desarrollo mental evaluado mediante el test de Bayley es superior en los primeros (20). En un meta análisis de la Biblioteca Cochrane se recomienda la utilización de leche materna por sus ventajas no nutricionales (108).

En cuanto a la leche de donante, también tiene ventajas con respecto a las fórmulas con respecto al menor desarrollo de enterocolitis necrosante, si bien los niños alimentados con leche de donante tienen también un menor crecimiento. Sin embargo, actualmente la utilización generalizada de suplementos hace que sea precisa la realización de nuevas comparativas entre ambas (109).

4.3. MÉTODOS DE MEDIDA DE COMPOSICIÓN CORPORAL

4.3.1. MODELOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL

Una vez establecida la importancia de cuantificar de la forma más precisa posible la composición corporal, para poder así determinar cómo se distribuye la ganancia de peso, y las consecuencias que de ello se derivan, procede describir de forma detallada cada una de las formas de medición, con sus ventajas e inconvenientes (110).

Los primeros intentos de establecer la composición de los tejidos, derivan del análisis mediante biopsia de los mismos. Posteriormente se realizaba una extrapolación de los resultados obtenidos a partir de estas muestras, lo que conllevaba importantes errores. Además, únicamente se tiene constancia de un análisis de cadáver infantil completo (111).

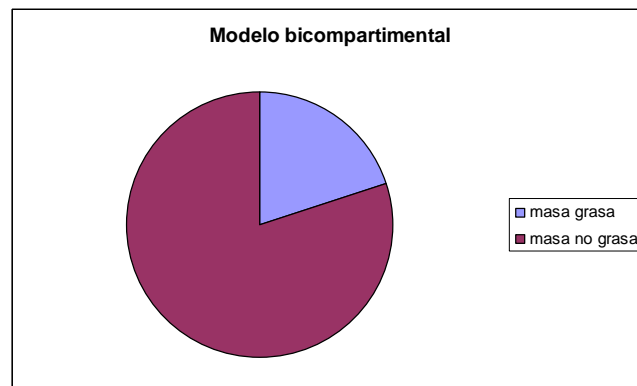
En adultos, se han realizado algunas disecciones completas por lo que se dispone de datos sobre la variación del tamaño de los órganos, pero no sobre datos moleculares o bioquímicos (112, 113). Sin embargo, lo que sí se puede deducir de estos estudios es que la composición corporal de los tejidos corporales es constante entre individuos, si bien sus características varían en las distintas edades.

A partir de estos modelos poco funcionales se han ido desarrollando diversas técnicas que permiten la cuantificación de la composición corporal en sujetos “in vivo”, basándose en las propiedades específicas de los distintos materiales (114). Todas ellas consideran el cuerpo como un modelo multicompartimental, es decir, formado por varios compartimentos, y tratan de medir cada uno de estos.

Según cómo subdividan el contenido corporal se puede hablar de modelos:

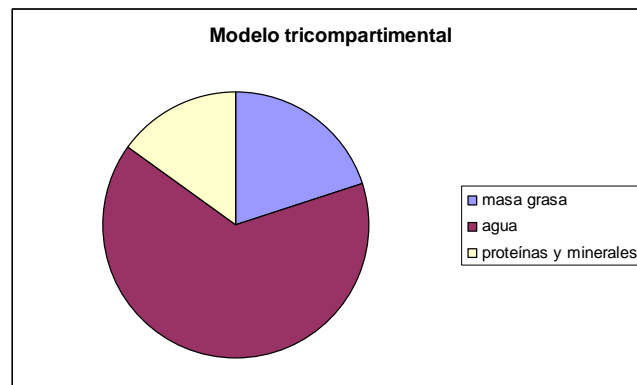
- bicompartimentales: consideran que el cuerpo está formado por dos compartimentos: masa grasa y no grasa, que engloba todo el resto de tejidos. El método más comúnmente utilizado para medir la composición corporal según este modelo es la hidrodensitometría.

Figura 7: Modelo bicompartimental.



- tricompartimentales: consideran que el cuerpo está formado por tres compartimentos, al subdividir la masa no grasa en dos: agua corporal y el resto de contenidos sólidos (principalmente ósea y magra). Precisan medir el contenido de agua total del cuerpo, lo que se realiza generalmente mediante métodos de dilución.

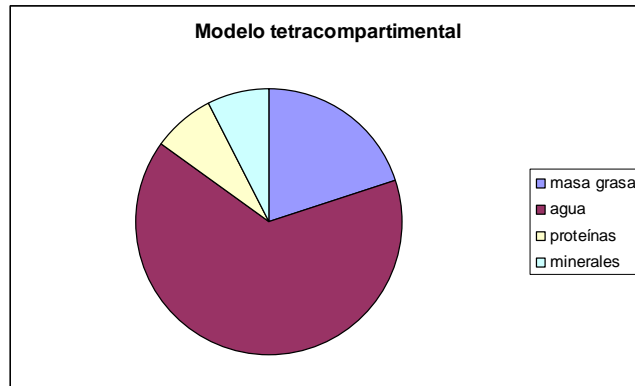
Figura 8: Modelo tricompartimental.



- tetracompartimentales: consideran que el cuerpo está formado por cuatro compartimentos. Subdividen la masa no grasa en músculo (masa magra), masa ósea y agua. Precisan medir el contenido mineral óseo (por ejemplo mediante densitometría) y el contenido proteico (análisis de activación de neutrones). Como la medición del contenido proteico es extremadamente compleja, a veces se asume que la masa proteica es proporcional a la ósea.

También existe otro modelo tetracompartimental, en que la masa no grasa se subdivide en masa celular, agua extracelular y sólidos extracelulares.

Figura 9: Modelo tetracompartimental.



- multicompartimentales: subdividen el cuerpo en sus distintas moléculas medibles, lo que permite ampliar nuestro conocimiento sobre la composición del mismo.

Existen varios métodos de medida para cada uno de los compartimentos que se analizan, y el resultado final será tanto más fiable si se realiza la medición del compartimento determinado mediante varios métodos independientes.

4.3.2. TÉCNICAS DE MEDIDA DE COMPOSICIÓN CORPORAL

A continuación se realiza un breve repaso de las técnicas existentes para medir cada uno de los compartimentos mencionados, incidiendo de forma más detallada en aquellas que se han empleado en nuestro estudio.

Tipos de medidas de composición corporal:

4.3.2.1 Hidrodensitometría

4.3.2.2 Pletismografía

4.3.2.3 Métodos de dilución - agua corporal total

- agua intracelular

- agua extracelular

4.3.2.4 Densitometría

- 4.3.2.5 Impedanciometría
- 4.3.2.6 Resonancia magnética
- 4.3.2.7 TAC
- 4.3.2.8 Análisis de neutrones activados
- 4.3.2.9 Antropometría. Pliegues

4.3.2.1. Peso bajo el agua. Hidrodensitometría

Actualmente no muy utilizada, aunque tradicionalmente ha sido considerada como método de referencia para comparar con el resto de las técnicas. En ella se sumerge al individuo en un tanque de agua. Se calcula la densidad utilizando el peso del individuo bajo el agua, (o bien la cantidad de agua desplazada), y el peso del mismo fuera del agua (115).

Posteriormente, y asumiendo un modelo bicompartimental (masa grasa y no grasa), podemos calcular estos dos compartimentos a partir de la ecuación:

$$\frac{1}{\text{densidad_corporal}} = \frac{\text{masa_grasa}}{\text{densidad_de_masa_grasa}} + \frac{\text{masa_no_grasa}}{\text{densidad_de_masa_no_grasa}}$$

El problema surge a la hora de considerar la densidad de la masa grasa y la no grasa como constantes. En general la densidad de la masa grasa se considera constante (116, 117), pero dado que el componente de masa no grasa es heterogéneo, resulta difícil poder asumir su densidad como constante. Por tanto, para poder hacer una estimación exacta deberíamos introducir un modelo tri o tetracompartimental (118) subdividiendo la masa no grasa en masa mineral, proteínas y agua, lo que requiere la utilización de métodos adicionales como la densitometría, activación de neutrones y agua marcada respectivamente.

Así, si no utilizamos estos métodos, el error en el cálculo de la masa grasa puede ser de alrededor de un 3-4% del peso corporal total (119), por lo cual la hidrodensitometría no podría ser considerada un método de referencia. Por contra, si debemos disponer de técnicas adicionales es dudosa la utilidad de la medida de la densidad corporal. Existe sin embargo un estudio en adultos (120), en el que se ha comparado la densidad corporal obtenida mediante este método con la obtenida a partir

de la determinación los diferentes componentes corporales (utilizando densitometría, agua corporal total mediante agua marcada y nitrógeno corporal total mediante activación de nitrógeno). En este estudio se obtienen resultados muy similares entre la masa corporal calculada a partir de la hidrodensitometría y la medida directamente a través de los métodos referidos.

Además de todo esto para poder determinar con exactitud la densidad de la masa corporal deberemos estimar también el volumen pulmonar residual, generalmente mediante espirometría, lo que produce un error adicional para la predicción de masa grasa que se ha estimado entre un 1 y un 3%.

La hidrodensitometría en niños y sujetos enfermos resulta un método difícil de utilizar, lo que añadido a la baja precisión de medida de masa grasa, lo hacen un método poco recomendable en la actualidad.

4.3.2.2. Pletismografía de desplazamiento de aire

A diferencia de otros sistemas éste requiere una mínima colaboración por parte del sujeto, es breve y puede ser realizado por un técnico con mínima preparación (121).

La pletismografía de desplazamiento de aire consiste en la medición del volumen de un objeto de forma indirecta, midiendo el volumen de aire que desplaza en una cámara cerrada (pletismógrafo). Así, el volumen corporal de un sujeto se mide con éste sentado dentro de la cámara, lo que desplaza un volumen de aire igual a su volumen corporal. El volumen corporal se calcula de forma indirecta restando al volumen de aire de la cámara vacía el volumen de aire cuando el sujeto se sitúa en el interior.

El aire dentro de la cámara se mide mediante la ley de Boyle-Mariotte. El aparato consta de dos cámaras, una donde se introduce el paciente y otra que sirve como referencia. Ambas cámaras están separadas por un diafragma capaz de oscilar. El paciente se coloca en una cámara estanca, y se aumenta ligeramente la presión, a la vez que el diafragma que conecta ambas cámaras se mueve ligeramente, con el fin de modificar los volúmenes. Sabemos que, según la ley de Boyle-Mariotte: cuando el volumen y la presión de una cierta cantidad de gas es mantenida a temperatura constante, el volumen (V) será inversamente proporcional a la presión (P):

$$P \cdot V = k$$

Donde k es constante si la temperatura y la masa del gas permanecen constantes.

No es necesario conocer el valor de la constante k para poder hacer uso de esta ley: si consideramos las dos cámaras, y mantenemos constante la cantidad de gas y la temperatura, deberá cumplirse la relación:

$$V_1 \cdot P_1 = V_2 \cdot P_2$$

La pletismografía empezó a utilizarse a principios del siglo XX, pero los primeros resultados estables datan de 1960, cuando empiezan a surgir aparatos capaces de mantener la temperatura constante a pesar de encontrarse un individuo en el interior del pletismógrafo.

Actualmente el pletismógrafo (122) que se comercializa está dividido en dos cámaras; una de prueba (para el sujeto) y una de referencia. Los volúmenes de las cámaras son de unos 450-300 litros respectivamente. Entre ambas cámaras se sitúa un diafragma que oscila, produciendo modificaciones en el volumen de dichas cámaras. Estas modificaciones son iguales en cuanto al valor absoluto del volumen pero de signo opuesto, y producen también mínimos cambios de presión que son monitorizados por transductores y analizados. El cociente de presiones da una medida del volumen de la cámara en base a la ecuación anteriormente descrita. No es necesario que el aire entre ambas cámaras se mantenga en condiciones isotérmicas, puesto que éste se expande y se comprime de forma adiabática (gana y pierde libremente calor durante su compresión y expansión). Por eso se usa la corrección de la ley de los gases en condiciones adiabáticas:

$$\frac{P_1}{P_2} = \left(\frac{V_2}{V_1} \right)^\gamma$$

En donde γ es el cociente de la temperatura específica del gas a una presión constante para un volumen constante y en el caso del aire equivale a 1,4.

En esta cámara la mayoría de las medidas se realizan en condiciones adiabáticas, pero deberemos tener en cuenta que hay una pequeña proporción del volumen de aire que se mantiene en condiciones isotérmicas (volumen pulmonar, cerca de la piel o pelo), y que con pequeños cambios de volumen, el aire en condiciones isotérmicas se comprime casi un 40% más que el adiabático. Por eso el sujeto se introduce con gorro y con la piel cubierta por ropa ajustada, y se efectúan correcciones para el volumen pulmonar.

Al igual que sucedía en el método de la hidrodensitometría descrito anteriormente, también estamos considerando el volumen residual funcional como parte del volumen residual del sujeto.

Éste método de medida es más sencillo que el primero (además la medición puede ser repetida sin mucho esfuerzo), y ha mostrado en diversos estudios en adultos poseer una buena correlación con éste. Existen siete estudios realizados en niños de entre 6 y 19 años que determinan la utilidad del pletismógrafo comparándolo con los resultados obtenidos por hidrodensitometría. Cinco de ellos,(123-127) no encuentran diferencias en el porcentaje de masa grasa estimada entre ambos incluso estimando el volumen residual funcional pulmonar mediante fórmulas en lugar de medirlo de forma directa (rangos entre 0,6-1,7%, aunque en alguno (124) si hay diferencias estadísticamente significativas intraindividuales). En el estudio realizado por Lockner (128) se obtienen diferencias estadísticamente significativas al comparar la densidad corporal obtenida por ambos métodos, y también con respecto al porcentaje de masa grasa. En el estudio de Fields (129) se observó una sobreestimación con respecto a las hidrodensitometría del 2,6% en el porcentaje de masa grasa.

También se han realizado comparaciones entre este método y la densitometría. En este caso existen tres estudios con resultados contradictorios. En el estudio de Lockner (128), existía una fuerte correlación entre las dos técnicas pero el porcentaje de masa grasa era un 2,9% más bajo en la medida por pletismografía. También se encontró un menor porcentaje de masa grasa (2,2%) mediante pletismografía en el estudio conducido por Fields (129) En el de Nunez (126), sin embargo, no se encontraron diferencias. La mayoría de las diferencias encontradas en estos estudios podrían deberse al tipo de ropa utilizada por los sujetos en la pletismografía, al orden de realización de las pruebas y al cálculo de la medida del gas intratorácico. Además, la pletismografía asume de nuevo un modelo bicompartimental para la medición de la composición

corporal (masa grasa-no grasa), asumiendo que las densidades de ambas son constantes (0,9 Kg/L para la masa grasa y 1,1 Kg/L para la no grasa). En niños, por ejemplo, sabemos que la masa no grasa contiene un porcentaje de agua mayor y de mineralización menor que en los adultos, por lo que se deberían utilizar ecuaciones de corrección como las propuestas por Lohman (130). Estas ecuaciones mejoran los resultados obtenidos mediante hidrodensitometría y pletismografía, y han sido avaladas en estudios realizados con posterioridad (131), que demuestran que al utilizarlas los resultados son mucho más parecidos a los obtenidos utilizando un modelo ideal de cuatro compartimentos.

Todas las evidencias anteriores se hallan resumidas en la tabla 2.

Tabla 2: Estudios comparativos de medición de la composición corporal mediante pletismografía-hidrodensitometría

Estudio	Edad de los sujetos del estudio (años)	Fiabilidad	Diferencia media masa grasa (Pletismografía-Hidrodensitometría)	Comentario
Demerath Ew et al (123)	8-17	90,1	0,8% (no significativo)	- Puede haber sobreestimación del 1% masa grasa si se estima el volumen pulmonar. - Sobreestima el porcentaje de masa grasa en niños con menor porcentaje y la infraestima con respecto a hidrodensitometría en niños con más masa grasa
Dewit O et al (124)	8-12		0,8% (No significativo)	Sí observan diferencias individuales significativas entre métodos, no en la media
Núñez et al (125)			No significativo	
Wells et al (127)	5-7		0,4% (No significativo)	Utiliza fórmulas pediátricas para el cálculo del volumen pulmonar.
Nunez et al (126)	6-19		1,2% (No significativo)	También lo compara con densitometría obteniendo resultados similares. Infraestima masa grasa en niños más delgados y la sobreestima en los más gruesos (no significativo)
Fields et al (129)	9-14		2,6% (significativo)	Lo compara con modelo tetracompartimental, siendo la técnica más precisa para esta estimación de masa grasa.
Lockner et al (128)	10-18		-2,9% (estadísticamente significativo)	Menor porcentaje de masa grasa con respecto a dexta (-2,9%), pero fuerte correlación

En el estudio de Fields se comparan los resultados obtenidos mediante pletismografía con los obtenidos mediante la utilización de un modelo tetracompartimental (129) En este estudio los principales inconvenientes para la

utilización de la pletismografía fueron la necesidad de reposo en los niños, así como el mantener temperatura, humedad y presión constante (obviado analizando a los niños antes de realizar ejercicio). Además, señalan como tercer problema la recomendación de utilizar cámaras en las que el volumen de la cámara con respecto al volumen del sujeto a analizar sea menor de 6, lo que es imposible con los instrumentos disponibles en la actualidad. (en este estudio el ratio medio es de 9). A pesar de ello y mediante la disminución de las dos primeras fuentes de error mencionadas, los resultados obtenidos con respecto al análisis tetracompartimental fueron considerados válidos tanto para la evaluación de masa grasa como no grasa, por lo que concluye que si bien siempre es preferible el análisis tetracompartimental, y dada su complejidad, la pletismografía podría ser considerada una técnica válida y precisa para la evaluación de niños.

En general se considera que la pletismografía es una técnica válida y fiable, aunque se necesitan más estudios para poder establecer con seguridad una comparación con el resto de los métodos de composición corporal en niños.

4.3.2.3. Métodos de dilución

Se basan en el principio de que es posible averiguar el volumen de un componente corporal específico a partir de la determinación de la concentración en el mismo de un marcador previamente administrado (110). Dicho marcador puede ser administrado de forma oral o intravenosa. Para determinar la concentración del mismo se recogen muestras de fluidos corporales (saliva, orina, sangre) en dos momentos distintos: una previa o inmediatamente después de administrar el marcador (para conocer la concentración basal del mismo en el cuerpo) y otra una vez que el marcador administrado se haya distribuido por el compartimento a medir (tiempo de equilibrio).

El marcador administrado debe reunir varias propiedades:

- Sólo se debe distribuir en el compartimento a medir
- Su distribución en el mismo se debe realizar de forma uniforme
- No se debe metabolizar durante el tiempo de equilibrio
- Debe alcanzar el tiempo de equilibrio de forma rápida

Si el marcador administrado se elimina de forma rápida por orina, también se deberán medir las concentraciones del mismo en dicho medio con el fin de ajustar los cálculos,

realizando las correcciones oportunas para estimar las pérdidas por la excreción del marcador, así como por fallos en el cálculo del tiempo de equilibrio. La ecuación quedaría de la siguiente forma:

$$Volumen = k_1 \cdot k_2 \cdot k_3 \cdot \frac{(D - E)}{(D_t - D_0)}$$

Donde: k_1 , k_2 , k_3 : correcciones por errores en el tiempo de equilibrio

D: dosis de marcador administrada

E: dosis de marcador excretada hasta alcanzar el tiempo de equilibrio

D_t : concentración del marcador tras alcanzarse el tiempo de equilibrio

D_0 : concentración del marcador a tiempo basal

El agua dentro del cuerpo se distribuye a su vez en dos niveles, agua extracelular y agua intracelular, por lo que según el tipo de marcador utilizado podremos determinar bien al agua corporal total, el intracelular o el extracelular.

4.3.2.3.1. Agua corporal total

La molécula que constituye el mayor porcentaje de la composición corporal extracelular es el agua, que representa, según la edad del sujeto (cuanto menor es la edad del individuo mayor es su porcentaje de agua corporal), entre un 70-83% de la masa libre de grasa. Así pues, si conocemos la masa libre de grasa mediante técnicas de dilución podremos estimar la cantidad de masa grasa (masa grasa=masa corporal total-masa libre de grasa).

La medición del agua corporal total mediante técnicas de dilución se puede llevar a cabo a través del marcaje con deuterio, tritio u oxígeno¹⁸. En todas se administra el marcador y se recogen dos muestras de sangre, orina o saliva (una previa a la administración o inmediatamente después y otra tras el periodo de equilibrio -2,3 horas). Para calcular el espacio de dilución se utiliza la siguiente ecuación:

$$N = T \cdot \frac{A}{a} \cdot \frac{(E_a - E_t)}{(E_s - E_p)}$$

En donde:

N= espacio de dilución

A: dosis del isótopo en gramos

a: porción de la dosis del isótopo conservada para el análisis espectroscópico

T: cantidad de agua en que se diluye el isótopo previamente al análisis

E_a : enriquecimiento isotópico de la dosis administrada

E_t : enriquecimiento isotópico del agua utilizada

E_p : enriquecimiento isotópico de la orina previo a la administración del agua marcada

E_s : Enriquecimiento isotópico de la orina tras la administración del agua marcada.

En general, los valores obtenidos mediante agua marcada con deuterio se consideran de referencia a la hora de compararlos con otros métodos de medida de composición corporal, y son de amplia utilización en la estimación de modelos multicompartimentales.

Existen múltiples ecuaciones específicas para el cálculo del agua corporal total a partir del espacio de dilución. Las últimas fueron desarrolladas por Wells a partir del estudio de 672 niños de entre 6 meses y 18 años (132), que encontró que las ecuaciones utilizadas previamente tendían a sobreestimar el agua corporal total, sobre todo en niñas y en menores de 1 año.

4.3.2.3.2. Agua extracelular

Con este método se identifican electrolitos intercambiables. Se suele administrar bromuro de sodio (Na Br) y posteriormente medir bromo en suero (133). Al igual que para la medición del agua corporal total se deben obtener dos muestras, antes y después de alcanzar el equilibrio: en este caso las muestras son de plasma: basal y otra unas 3-4 horas después de la administración oral de bromo.

4.3.2.3.3. Agua intracelular

Se solía utilizar potasio marcado radiactivamente, pero su vida media corta (12 horas) y la dificultad de su adquisición han hecho que actualmente esta técnica esté en desuso. Actualmente, lo que se suele hacer para determinar el agua intracelular es administrar bromo y agua marcada con deuterio, y obtener por tanto de forma indirecta esta determinación:

$\text{Agua intracelular} = \text{agua corporal total} - \text{agua extracelular}$
--

Como inconveniente está el hecho de que vamos a acumular los errores de las otras dos formas de medida.

Otra forma de determinarlo sería medir directamente el potasio corporal total (ya que el potasio es un ión predominantemente intracelular)

4.3.2.4. Densitometría

Actualmente, y sobre todo conforme ha aumentado la disponibilidad del equipamiento necesario para su realización, es una de las técnicas más utilizadas para determinar la composición corporal. Entre sus principales ventajas destacan su inocuidad, facilidad de uso y rapidez (134)

En muchos lugares se considera como el patrón oro para la determinación de la masa grasa. Se ha documentado ampliamente su precisión para la estimación de masa grasa, no grasa y densidad mineral ósea (135, 136). Para precisar su validez, y puesto que no se ha comparado con la medida de masa grasa en cadáveres, se han realizado varios estudios de modelos multicompartimentales. Como principal problema, se plantea el hecho de que existen diversas máquinas y fabricantes, por lo que se han llevado a cabo varios estudios comparando resultados con distintos modelos (137, 138), e incluso con el mismo modelo para establecer su reproductibilidad (139, 140).

4.3.2.4.1. Principios de utilización

La densitometría supone el cuerpo como un modelo tricompartimental formado por masa ósea, masa grasa y masa no grasa.

Cuando un haz de rayos X o fotones atraviesa un sujeto, sufrirá una atenuación que va a depender del grosor, densidad y composición corporal de dicho sujeto. Así, cada uno de los componentes del modelo tendrá su propio coeficiente de atenuación.

En la densitometría, el sujeto se coloca en supino, y se realiza un scanner longitudinal del mismo. En cada punto (píxel), se mide la atenuación del fotón emitido con dos energías diferentes.

La respuesta a la atenuación no es lineal, así que para un material homogéneo puede ser descrita como:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu T}$$

En donde: I= intensidad que se transmite

I_0 = intensidad emitida

T= grosor del material a través del cual se transmite

μ =coeficiente de atenuación

Si conocemos el grosor del material de atenuación (T), la ecuación puede expresarse de la siguiente manera:

$$M = \left(\frac{1}{\mu_m} \right) \cdot \ln \left(\frac{I_0}{I} \right)$$

En donde: M= masa del material a través del que se emite el fotón

μ_m = coeficiente de atenuación de las masa absorbente

Si la masa absorbente está compuesta de dos o más materiales, como el cuerpo humano, el coeficiente de atenuación será la suma de cada uno de los componentes, cada uno de ellos expresado en función de su contribución a la masa total.

Los tejidos blandos con una proporción de agua y componentes orgánicos superior, tienen un coeficiente de atenuación menor que, por ejemplo, el tejido óseo, por lo que los pixels que contengan tejido óseo se van a distinguir fácilmente de los que no lo contengan. Así, y en base a estudios teóricos y experimentales (141-143) se ha demostrado que si el fotón de baja energía (B) es de unos 40 kV y el de alta energía (A) de unos 70-100 kV, la masa de tejido óseo (os) y blando (bl) puede determinarse mediante la siguiente fórmula:

$$M_{bl} = \frac{(\mu_{osB} \cdot LR_A - \mu_{osA} \cdot LR_B)}{(\mu_{osA} \cdot \mu_{blB} - \mu_{blA} \cdot \mu_{osB})}$$

$$M_0 = \frac{(\mu_{blB} \cdot LR_A - \mu_{blA} \cdot LR_B)}{(\mu_{blA} \cdot \mu_{osB} - \mu_{osA} \cdot \mu_{blB})}$$

Aquí: LR_A es $\ln(I_0/I)$ a alta energía

LR_B es $\ln(I_0/I)$ a baja energía

Este sería el modelo utilizado en aquellas zonas del cuerpo con contenido óseo. Si en otro píxel determinado no existe tejido óseo, y siempre a través de unas ecuaciones parecidas aunque en este caso para tejido graso-magro; podremos conocer la cuantía de los mismos. La proporción de masa grasa y no grasa determinada en aquellos puntos en que no existe hueso se extrapola a la cantidad de tejido “no óseo” determinado en las áreas con tejido óseo con el fin de poder determinar en éstas qué proporción de lo medido corresponde a cada tipo de tejido. Es decir, que si bien la densitometría proporciona tres medidas diferentes, no mide los tres componentes en todos los puntos sino que realiza una aproximación basada en la proporción de masa grasa-magra en las zonas en que se pudo medir. Alrededor de un 45% de los pixels del cuerpo contienen tejido óseo, por lo que casi la mitad de la determinación del tejido graso-no graso se basa en cálculos y no en medición directa.

Para que la separación de tejidos blandos en graso-magro se pueda realizar de forma precisa es importante que el estado de hidratación sea adecuado; así, si añadimos suero

salino fisiológico, con mayor porcentaje de atenuación que el tejido normal, se producirá una infraestimación de la masa grasa (144, 145). Sin embargo, si el líquido añadido tiene el mismo coeficiente de atenuación que la masa magra, no veremos alteraciones en las proporciones de ambos tejidos (por ejemplo en pacientes en tratamiento con hemodiálisis o tras evacuación de ascitis no se producen modificaciones en las medidas de masa grasa por DEXA) (146, 147).

4.3.2.4.2. Validez del método

La densitometría es un método sencillo, eficaz y que tiene como principal efecto adverso la exposición a una mínima cantidad de radiación (entre un 0,03mSV (1 msV=0,1mrem, siendo 0,03 mRem, aproximadamente un 1 % de la radiación recibida en una radiografía de tórax (133)).

Además asume un coeficiente de atenuación constante para el tejido graso y óseo y, como se ha mencionado con anterioridad, la proporción de tejido graso-magro también se asume como constante. Aun así es una técnica precisa, reproducible y que puede ser utilizada en todos los grupos de edad (únicamente no podría ser utilizada en sujetos cuyas dimensiones superen las de la camilla en que se realiza la medición).

En 1998 Rigo et al publicaron un estudio (303) en que midieron la composición corporal de 108 recién nacidos términos y pretérminos (53 correspondían a pretérminos sanos evaluados a la edad de término y el resto a recién nacidos sanos de peso adecuado a su edad gestacional). Estos recién nacidos fueron analizados según las ecuaciones previamente obtenidas mediante el análisis de 18 cochinitos a los que les practicaron tres mediciones consecutivas mediante densitometría y posteriormente, tras su sacrificio, un análisis químico. De estos análisis se obtuvo la ecuación de corrección para la corrección de la medida estimada mediante densitometría. En el estudio, el error de estimación del porcentaje de masa grasa mediante densitometría disminuía de forma significativa conforme se incrementaba el porcentaje de masa grasa. En cuanto al estudio en humanos, se comprobó que los valores de masa magra, masa grasa, contenido mineral óseo y superficie ósea estaban relacionados de forma exponencial con la edad gestacional y la talla. Además se comprobó que el peso corporal obtenido mediante densitometría era la única variable capaz de predecir el contenido mineral óseo y la superficie ósea. También era el mejor predictor de la masa magra y grasa, pero

en este caso también influido por el género. Rigo et al (303) definieron las mejores ecuaciones para calcular la composición corporal (tabla 3).

Tabla 3: Ecuaciones para el cálculo de la composición corporal según Rigo

<p>Masa magra = $0,733 \cdot \text{peso corporal por dexta} + 50 \cdot \text{sexo} + 250,0$ $(r^2=0,98 \text{ EEM}= 81,8, p<0,00001)$</p> <p>Masa grasa = $0,249 \cdot \text{peso corporal por dexta} - 49,7 \cdot \text{sexo} - 238,2$ $(r^2=0,85 \text{ EEM}= 80,4, p<0,00001)$</p> <p>Masa grasa (%) = $30,7 \cdot \log(\text{peso corporal por dexta}) - 2,1 \cdot \text{sexo} - 89,3$ $(r^2=0,72 \text{ EEM}= 2,7, p<0,00001)$</p> <p>Contenido mineral óseo = $0,215 \cdot \text{peso corporal por dexta} - 12,6$ $(r^2=0,94 \text{ EEM}= 4,33, p<0,00001)$</p> <p>Área ósea = $0,746 \cdot \text{peso corporal por dexta} + 51,33$ $(r^2=0,95 \text{ EEM}= 13,5, p<0,00001)$</p> <p>Contenido mineral óseo = $8,311 \cdot 10^{-4} \cdot (\text{área})^2 - 1,827 \cdot 10^{-9} \cdot (\text{área})^4 - 0,13$ $(r^2= 0,96 \text{ EEM}= 3,6, p<0,00001)$</p>
--

DXA: densitometría EEM: error estándar de la media Sexo: femenino=1; masculino=2

El error en la estimación del contenido corporal de calcio obtenido fue de aproximadamente un 4,4%. También resultó ser una técnica muy fiable en la estimación del contenido mineral óseo (error 1,95%) y peso corporal (error 0,09%); sin embargo la reproducibilidad disminuyó algo al estimar la masa grasa (5,3%). Generalmente se produjo una sobreestimación de la misma, sobre todo en sujetos con un bajo porcentaje de masa grasa. Sin embargo, este error puede disminuirse aplicando dos ecuaciones diferentes para la estimación de la masa grasa en sujetos con porcentaje de contenido graso alto o bajo. Cuando en este estudio se aplicaron dichas ecuaciones de corrección, las estimaciones de masa grasa fueron prácticamente idénticas a las obtenidas mediante estudios químicos. Al analizar todos los datos, concluyen que la densitometría es una técnica segura, precisa y exacta para medir la composición corporal en niños.

Parte de estos mismos autores utilizaron la densitometría para observar las diferencias en la composición corporal en dos grupos de niños pretérminos (peso al nacimiento <1750 gramos), que diferían entre sí en la alimentación suministrada (fórmula de prematuros o leche materna suplementada)(148). Ambos grupos fueron evaluados con una diferencia de tres semanas, y se comprobaron diferencias en la composición

corporal de ambos grupos en los dos momentos de la medición, por lo que se deduce que la densitometría puede ser utilizada para realizar comparativas en dos momentos distintos.

4.3.2.4.3. Comparación entre métodos

Existen estudios realizados comparando la técnica tanto con pletismografía como por hidrodensitometría en niños de entre 10 y 18 años. En cuanto al porcentaje de masa grasa estimado se observaron resultados similares entre dexta e hidrodensitometría, aunque tendían a ser aproximadamente un 2,9% superiores a los obtenidos mediante pletismografía (128). En un estudio en niños mayores de 6 años (149) que compararon el porcentaje de masa grasa estimado mediante densitometría y mediante un modelo tetracompartimental (con medidas del agua corporal total, densidad corporal y contenido mineral óseo) se encontraron distintas mediciones del porcentaje de masa grasa, pero existía una relación importante entre ambos, por lo que, y considerando su disponibilidad y facilidad de manejo, el método puede ser considerado apropiado. En este mismo estudio se vio que las mayores diferencias se observaban por sobreestimación de la masa grasa en sujetos con alto porcentaje de la misma e infraestimación en sujetos con poco porcentaje de masa grasa. También deberemos contemplar las diferencias según el tipo de densitómetro utilizado; el estudio mencionado está realizado con un Lunar, mientras que en estudios comparativos entre un modelo tetracompartimental y el densitómetro Hologic se ha visto una sobreestimación del porcentaje de masa grasa (150, 151) si bien en otro estudio no se demostraron diferencias (152). Además se debe tener en cuenta que la tecnología de análisis está en constante progreso, y que incluso diferentes versiones de software pueden producir distintos resultados, lo que resulta de suma importancia a la hora de comparar estudios (153).

También se han comparado los resultados obtenidos con esta técnica con la resonancia magnética (RM), observándose un coeficiente de correlación con los resultados obtenidos mediante RM muy altos, de 0,98 (154)

Por tanto, si bien deberemos tener en cuenta las limitaciones indicadas en el uso de esta técnica, la densitometría puede ser considerada un método fácil y relativamente preciso a la hora de determinar la composición corporal.

4.3.2.5. Impedanciometría

La impedanciometría permite determinar el contenido de agua corporal total y de masa libre de grasa. Aprovecha las propiedades eléctricas de los tejidos para estimar estos parámetros.

4.3.2.5.1. Principios de bioimpedanciometría

Sabemos que la resistencia de un tejido conductor cilíndrico es directamente proporcional a su longitud, e inversamente proporcional a su grosor. Aunque el cuerpo no es un cilindro uniforme, se puede establecer una relación empírica entre el cociente de impedancia ($\text{longitud de conducción}^2/\text{resistencia}$), y el volumen de agua, que contiene electrolitos capaces de conducir la corriente a través del cuerpo (155, 156).

En la práctica, utilizamos como longitud la altura (por la dificultad de medir la longitud del tejido conductor, que sería desde la muñeca hasta el tobillo). En otras palabras la relación empírica se establece entre la masa magra (generalmente se asume que en un 73% es agua, aunque el porcentaje de agua depende de la edad del sujeto, siendo mayor cuanto menor es éste) y la $\text{altura}^2/\text{resistencia}$. Para ajustar la ecuación de impedancia a un cilindro real, utilizaremos un coeficiente dependiente, entre otros, de la anatomía de los segmentos investigados.

De lo anteriormente expuesto se deriva que podremos encontrar errores cuando haya alteraciones en la resistencia de los materiales de conducción, variaciones en la relación altura/longitud conductora, y variaciones en la forma del cuerpo y de los segmentos corporales (estos últimos se comportan como si estuvieran dispuestos en serie en un circuito eléctrico, por lo que los segmentos cortos y gruesos son los que menos contribuyen a la resistencia total).

El cuerpo ofrece dos tipos de resistencia a la corriente eléctrica; los denominados reactancia (resistencia capacitativa) y resistiva (llamada simplemente resistencia). La capacitancia deriva de las membranas celulares, y la resistencia de los fluidos intra y extracelulares. La impedancia se refiere a la combinación de ambos.

Generalmente, para representar los tejidos biológicos se utiliza la resistencia de los tejidos extracelulares en paralelo con un segundo brazo del circuito, conformado por la capacitancia y la resistencia de los tejidos intracelulares dispuestos en serie.

La resistencia y la capacitancia pueden ser medidas en un amplio rango de frecuencias (la mayoría de los impedanciómetros operan a 50 kHz). A frecuencias bajas

(cerca de cero, R_0), la membrana celular actúa como aislante, no permitiendo el paso de corriente, pasando la corriente a través del líquido extracelular, por lo que la resistencia medida en ese momento es debida únicamente al líquido extracelular. Por el contrario, a frecuencias elevadas, (R_∞) las membranas (capacitancia) actúan como un capacitante perfecto, por lo que la resistencia corporal total en ese momento refleja la combinación de la resistencia del líquido intra y extracelular.

En el cuerpo humano no se pueden utilizar corrientes elevadas, por lo que se suelen utilizar corrientes de alrededor de 50 kHz. A este nivel, la corriente pasa a través del espacio intra y extracelular, en una proporción que depende de cada tipo de tejido.

La relación entre capacitancia y resistencia refleja que los tejidos tienen distintas propiedades eléctricas, las cuales además se afectan de forma diferente al variar el estado de hidratación, nutricional o de salud. Como veremos posteriormente, en el análisis de impedanciometría por vectores, si representamos gráficamente la resistencia y la capacitancia estandarizadas por la altura, observamos que las distintas enfermedades aparecen representadas de forma diferente, lo que podría suponer una gran ayuda para el diagnóstico.

La impedanciometría se caracteriza por poseer una serie de particularidades que la hacen especialmente importante a la hora de evaluar niños: es inocua, fácil de utilizar e indolora. Además de todo ello, proporciona datos en un tiempo muy corto y su coste es extremadamente bajo, lo que le otorga grandes ventajas con respecto al resto de las técnicas propuestas.

Los pocos estudios publicados en niños han demostrado su alta tasa de precisión y reproducibilidad (157). Este método ha sido comparado con la medición de composición corporal mediante dilución de potasio, demostrándose una alta tasa de correlación con los valores de referencia de agua corporal total, intracelular y extracelular (158). También se ha utilizado como medidor de la malnutrición protéico-calórica en niños (159). Carla Fjeld desarrolló ecuaciones predictivas en niños tomando como método de referencia la valoración del agua corporal total obtenida mediante métodos de dilución, obteniendo resultados comparables con ambos métodos en niños de entre 3 y 30 meses (160) La ecuación desarrollada es la siguiente (coeficiente de correlación con agua marcada 0,99):

$$Agua_corporal_total(kg) = 0,76 + 0,18 \cdot \frac{altura^2}{impedancia} + 0,39$$

A su vez, y si tenemos en cuenta el porcentaje de agua corporal total de cada sujeto (que como hemos dicho antes está influenciado por la edad), podremos deducir la cantidad de masa no grasa de los sujetos. Uno de los estudios más recientes que determinó la composición corporal mediante un modelo multicompartimental a partir de la medición de agua corporal total, potasio corporal total, y densitometría estableció los siguientes porcentajes de agua corporal total según la edad y sexo (161)

Niños
6 meses : 81%
12 meses: 79%
18 meses: 78%
24 meses: 77%

Niñas
6 meses: 81%
12 meses: 79%
18 meses: 78%
24 meses: 78%

En cuanto a la técnica a utilizar, ha sido muy bien estudiada por Sesmero et al(162). En su estudio, publicado en el año 2004, en que analiza la influencia de diversos factores (colocación, movilidad e ingesta) en un grupo de 69 niños de entre 0 y 6 meses, definen exactamente la colocación de los electrodos, así como el efecto del movimiento y otros parámetros sobre las mediciones obtenidas. Es necesaria la colocación de 4 electrodos en marcas anatómicas precisas: uno de ellos se coloca en el miembro superior, en la cara anterior de la muñeca, en la unión de la epífisis del radio y cúbito, con el otro sensor unos 3 cm por encima. En cuanto a la colocación de electrodos en la pierna, se coloca el primero en la cara anterior del tobillo, en el punto medio de los maleolos interno y externo, y el segundo a 3 cm del primero. La distancia entre electrodos influye sobre todo en la medición de resistencia intracelular, no observándose diferencias significativas en la medición de resistencia extracelular.

Se debe lograr que el sujeto esté lo más quieto posible, ya que cualquier tipo de movimiento produce un aumento de la medida de la resistencia extracelular e intracelular. Si se realiza la medición con el sujeto envuelto, con el fin de proporcionar contención, existe un aumento de la resistencia extracelular, mientras que la intracelular no varía. En cuanto a la influencia del ayuno en las mediciones (medición de valores en ayuno, en periodo postprandial inmediato, y tras 15 y 30 minutos de la ingesta), sólo se han encontrado diferencias significativas en los niños de una semana entre la medición en ayuno y las de 15-30 minutos tras la ingesta. La técnica, además, ha demostrado ser g

4.3.2.5.2. Tipos de bioimpedanciometría

■ *Impedanciometría de frecuencia única*

En la impedanciometría de frecuencia única se utiliza el paso de corriente eléctrica (generalmente 50 kHz), a través de unos electrodos situados en manos y pies. (a veces se utilizan medidas mano-mano ó pié-pié). A dicha frecuencia, la impedanciometría mide la suma de resistencias intra y extracelulares.

Permite estimar la masa libre de grasa, y el agua corporal total a través de ecuaciones extraídas del análisis de la composición corporal en sujetos sanos, pero no puede evaluar diferencias en el agua intracelular. No es válida si existen alteraciones importantes en el estado de hidratación del sujeto.

■ *Impedanciometría multifrecuencia*

Utiliza también ecuaciones empíricas para determinar la composición corporal, pero determina la impedancia en múltiples frecuencias (0, 1, 5, 50, 100, 200, 500 kHz) para evaluar la masa libre de grasa, agua corporal total, agua intracelular y extracelular. Si bien se ha comprobado que la reproducibilidad de la impedanciometría en frecuencias inferiores a 5 kHz ó superiores a 200 kHz es escasa.

Según algunos estudios (163), la impedanciometría de múltiples frecuencias permite estimar de forma más precisa el contenido de agua extracelular en sujetos sanos, mientras que la de frecuencia única es mejor estimador en sujetos enfermos.

En estudios que la comparan con la espectroscópica (164), es mejor que ésta para estimar el agua corporal total y parecida para estimar agua extracelular.

■ *Espectroscopia bioeléctrica*

Al contrario que las anteriores, la espectroscopia bioeléctrica utiliza modelos matemáticos y ecuaciones para establecer relaciones entre la resistencia y los compartimentos corporales o para predecir R_0 y R_∞ , y desarrollar posteriormente ecuaciones empíricas, en lugar de basarse en los modelos de representación de tejidos biológicos explicados al inicio del capítulo.

Los modelos, ecuaciones y constantes definidos para la espectroscopia bioeléctrica han demostrado su precisión en sujetos sanos (165), pero todavía tienen que definirse mejor en sujetos enfermos. Por tanto, el valor de esta técnica está limitado a la obtención de un algoritmo y modelo de distribución de líquidos compartimentales adecuado (166)

▪ ***Bioimpedanciometría segmentaria***

Se puede realizar de varias formas (167):

- añadir dos electrodos más en la muñeca y pie contralaterales
- colocar electrodos en el hombro, muñeca, espina ilíaca superior y rodilla
- colocar electrodos en la parte proximal del antebrazo y pierna, y los corporales en el tronco y la porción proximal del muslo.

Como el cuerpo podría representarse como un cilindro con diámetro muy ancho, su contribución a la resistencia es mínima. Por tanto, la mayor parte de la resistencia la proporcionan la masa libre de grasa de las extremidades. Así, a la hora de evaluar los cambios en composición corporal (masa muscular) o bien aumentos del líquido (agua corporal total) en el tronco, la impedanciometría global no nos va a proporcionar datos adecuados.

La impedanciometría segmentaria busca poder evaluar precisamente cambios a este nivel, por lo que sería de utilidad al evaluar pacientes por ejemplo, con ascitis o fallo renal.

Sin embargo, la precisión de esta técnica está todavía en entredicho (168) .

▪ ***Bioimpedanciometría segmentaria localizada***

Trata de analizar fragmentos corporales específicos, para minimizar el efecto de factores de confusión (forma del cuerpo, estado de hidratación etc). Se ha utilizado para evaluar la grasa abdominal (169). También se ha utilizado con mediciones de las extremidades en pacientes con enfermedades neuromusculares (170), objetivándose una disminución de las resistencias en periodos de progresión de la enfermedad y un aumento de las mismas en periodo de remisión, por lo que podría utilizarse como marcador del estado de la enfermedad.

■ *Análisis de bioimpedanciometría por vector*

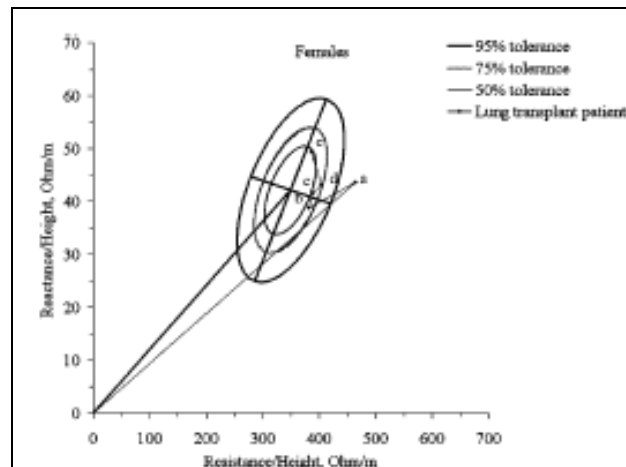
Utiliza la representación de la resistencia y reactancia (estandarizadas por la altura) como un vector. Una vez representado el vector correspondiente al individuo, se puede comparar con las elipses de tolerancia 50%, 75% y 95% establecidas en base a vectores determinados en la población de referencia (171-173)

Se ha demostrado que los vectores situados más allá del la elipse de tolerancia del 75% indican una impedancia anormal en los tejidos, lo que puede deberse a (figura 10):

-si el vector se sitúa paralelo al de referencia, pero desplazado: cambios en el estado de hidratación: deshidratación si se sitúan por encima y sobrehidratación si lo hacen por debajo.

-si el vector no es paralelo al principal y se desplaza hacia la izquierda o la derecha del de referencia es indicativo de cambios en el contenido de masa magra.

Figura 10: Bioimpedanciometría por vector de un paciente tras someterse a un transplante de pulmón.



Tomado de Piccoli et al (171): Las elipses representan los valores de tolerancia del 50-75 y 95% para una población sana. Se obtuvieron medidas de bioimpedanciometría tras 1 (a), 6 (b), 12 (c) 18 (d) y 24 (e) meses del transplante. El vector inicial (a) representa una disminución de la masa de tejidos blandos (caquexia). Los siguientes (b a d) reflejan una mejoría en el estado nutricional, con aumento de la hidratación de tejidos blandos (disminución de la resistencia con aumento de la reactancia). El vector final que se desplaza del segmento inferior (sugere de hiperhidratación) de forma paralela al eje mayor y al centro de la elipse, indica la pérdida del exceso de fluidos y la recuperación total de la impedancia de los tejidos.

4.3.2.6. Resonancia magnética

El principio de la resonancia magnética se basa en el análisis de la absorción y emisión de energía en el rango del espectro electromagnético. Al someter al cuerpo a un fuerte campo electromagnético los núcleos de los átomos se alinean a favor o en contra de esta radiación. En el cuerpo existen átomos como los de hidrógeno, que se alinean a favor del campo, y otros que lo hacen en contra. Analizando la alineación de los átomos podremos saber el número de átomos de hidrógeno en cada porción del cuerpo analizada, y mediante la suma de las mismas, la composición del cuerpo (151). Entre sus ventajas destacan su inocuidad, además de ser la única técnica que es capaz de analizar la composición corporal de una zona específica del cuerpo. También es la única técnica capaz de estimar la proporción de grasa intraabdominal, cuantificando la cantidad de grasa visceral, subcutánea e intermuscular que son las más relacionadas con el aumento de riesgo cardiovascular (133). Además, y puesto que es la única técnica capaz de diferenciar entre estos tipos de depósitos grasos, también nos va a servir para monitorizar la repercusión de las intervenciones dietéticas destinadas a disminuir el riesgo cardiovascular.

Como desventajas, subrayar su alto coste, la necesidad de un personal entrenado y el hecho de que únicamente mida la grasa presente en el tejido adiposo. Además, en niños puede precisar sedación y en el caso de prematuros muy pequeños las bajas temperaturas presentes en la sala de realización de la prueba pueden suponer un problema (174, 175)

Existe una variedad de resonancia magnética (resonancia magnética cuantitativa), que es capaz de discernir las señales provenientes del tejido muscular, grasa y agua. Sólo existe un estudio comparativo con esta técnica (176).

4.3.2.7. Tomografía axial computarizada

Detecta la capacidad de un haz de rayos X de atravesar el cuerpo, midiendo en cada punto la transmisión de los mismos. El haz de rayos X rota 360 grados alrededor del sujeto, y así, mediante sumación de la información sobre la transmisión de la radiación en cada punto, es capaz de generar imágenes de toda la superficie corporal. Se obtiene una imagen similar a la de la resonancia magnética. Permite, al igual que ésta conocer el contenido de grasa subcutánea y visceral en un tiempo de exploración mucho

más corto, pero la dosis de radiación necesaria hace que actualmente no sea una técnica muy utilizada.

4.3.2.8. Análisis de neutrones activados. Potasio corporal total

Se basa en el análisis de los componentes moleculares del cuerpo humano. En general los más utilizados son el potasio corporal total y el análisis de activación de neutrones (177).

4.3.2.8.1. Potasio corporal total

El cuerpo posee un isótopo natural, el potasio 40, que constituye aproximadamente el 0.012% del potasio total del cuerpo. Este isótopo emite radiación γ que puede ser medida en un contador, de forma que posteriormente se extrapole la cuantía de la radiación detectada para estimar la cantidad de potasio corporal total. La duración de la medición varía según el tipo de contador, oscilando entre 20 minutos una hora. Posee la ventaja sobre las técnicas de activación de neutrones de que no precisa irradiación.

4.3.2.8.2. Activación de neutrones

Esta técnica se basa en que cuando un átomo capta un neutrón experimenta un exceso de energía del que debe desprenderse inmediatamente. Si el nuevo átomo es radiactivo, se desprenderá de este exceso de energía en un tiempo conocido (vida media). Por ello, si exponemos el cuerpo a neutrones podemos medir la energía que se desprende de forma inmediata y posteriormente.

Existen varios tipos de generación de radiación, y en cada uno de ellos se recoge la radiación en un momento preciso para estimar el componente molecular que deseamos. Así por ejemplo para determinar la cantidad de masa grasa se puede realizar un choque inelástico de neutrones: en esta técnica se coloca al sujeto en una camilla que se desplaza sobre el generador de neutrones. El carbono y el oxígeno, que constituyen aproximadamente el 88% del peso en grasa, pueden medirse mediante el choque de neutrones contra ellos.

También se puede realizar una activación de neutrones con liberación inmediata de rayos gamma (detecta nitrógeno, cloro y calcio) o bien con liberación retardada (detección de calcio, cloro y sodio).

Cada una de estas mediciones precisan generadores y receptores específicos, que se hallan disponibles en pocos lugares del mundo por lo que son técnicas poco utilizadas.

4.3.2.9. Antropometría (pliegues)

Constituye la técnica básica y la única disponible sin necesidad de aparatos o técnicas especiales. Por eso, si establecemos las ecuaciones y relaciones adecuadas que nos permitan compararla con el resto de los métodos de referencia sería el método más útil. Además de las medidas básicas (peso, talla y perímetro cefálico) se pueden obtener mediciones de los pliegues grasos mediante un plicómetro (generalmente tricípital, bicipital, subescapular y suprailíaco) y perímetros (braquial y abdominal son los más utilizados). La precisión de las mediciones antropométricas, si bien depende en buena parte de la experiencia del observador, suele ser baja. Coeficientes de variación para medidas repetidas de un 2% para los diámetros y un 10% para los pliegues son suficientes para certificar una técnica correcta.

La medida de los pliegues cutáneos va a representar un marcador del acúmulo de grasa: así, cuanto mayor sean éstos, mayor será la superficie corporal, por tanto menor la densidad y mayor también el porcentaje de masa grasa. Existen diversas ecuaciones desarrolladas para cada grupo poblacional que relacionan el valor de dichos pliegues y el porcentaje de masa grasa. Una de las más utilizadas es la desarrollada por Brook en 1971 (178) que realizó una estimación de las mismas comparando este método con la obtención del agua corporal total mediante agua marcada con deuterio. Estableció las siguientes ecuaciones para el cálculo de la densidad corporal:

$$\begin{aligned} \text{Niños} &= 1,1690 - 0,0788 * \log(\sum \text{de los cuatro pliegues}) \\ \text{Niñas} &= 1,2063 - 0,0999 * \log(\sum \text{de los cuatro pliegues}) \end{aligned}$$

Posteriormente calculaba el porcentaje de masa grasa con respecto al peso a partir de la ecuación:

$$\% \text{ de masa grasa con respecto al peso} = \left[\frac{4,95}{\text{densidad corporal}} - 4,5 \right] * 100$$

El estudio de diferentes poblaciones ha dado lugar a distintas ecuaciones para estimar la composición corporal a partir de la medición de pliegues cutáneos, como son las de Deurenberg y Slaughter (179, 180).

Varios estudios han demostrado una buena correlación entre la medición de pliegues cutáneos y el porcentaje de masa grasa obtenido por hidrodensitometría (181, 182). En niños, existe un estudio español realizado sobre 365 niños sanos comparando índices antropométricos e impedanciometría que encuentra índices de correlación muy altos entre ambas técnicas (183). Sin embargo otros muchos estudios plantean dudas con respecto a la utilidad de este método para estimar el porcentaje de masa grasa (184). Generalmente los parámetros antropométricos han sido los más utilizados, por su amplia disponibilidad, para definir el estado de los sujetos. Por ejemplo, en la definición clásica de obesidad se emplea el IMC (índice de masa corporal), que es el resultado de dividir el peso entre la talla elevada al cuadrado. Sin embargo, este método es poco sensible: así, en algunos estudios se ha demostrado que sólo clasifica como obesos al 55% de las mujeres y al 54% de los hombres clasificados como obesos por métodos que valoran el porcentaje de masa grasa (185). Por eso, se han realizado numerosos estudios comparándolo con técnicas de referencia para validarlo, y se han creado diversas ecuaciones capaces de predecir de forma más exacta la cuantía de masa grasa en base a índices antropométricos, así por ejemplo Larsson (186) obtuvo mejores resultados para predecir el contenido total de masa grasa mediante la fórmula: peso/talla que mediante el índice de masa corporal. En niños, si bien se reconoce su relación con el porcentaje de masa grasa, el IMC no es capaz de distinguir entre masa grasa y magra, y se ha comprobado que, por ejemplo, niños hospitalizados, pueden tener una disminución del mismo cuando en realidad han experimentado una ganancia de masa grasa y una disminución de masa magra (187). Por eso se han empleado otros indicadores, como el perímetro abdominal, que ha demostrado tener una mejor correlación con el perfil lipídico y la resistencia a insulina (188, 189) .

El perímetro abdominal parece tener una correlación aceptable con el contenido total de masa grasa intraabdominal (190). En cuanto a los índices cintura/cadera, muy usados en adultos, en niños su utilidad es muy controvertida (190, 191) .

Así pues parece que de lo anteriormente expuesto, y si bien es una técnica ampliamente disponible, la antropometría no puede ser considerada en el momento actual una técnica

de elección para predecir el estado nutricional de los niños, puesto que su relación con la composición corporal muestra amplias diferencias con respecto a los métodos considerados de referencia. Serían necesarios más estudios para obtener suficientes datos o nuevas ecuaciones que permitan establecer relaciones más fiables. Estos datos permitirían el estudio de numerosos grupos poblacionales que no tienen a su alcance otros métodos disponibles, por lo que su desarrollo resulta de especial interés.

4.4. CRECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL DEL RECIÉN NACIDO TÉRMINO Y PRETÉRMINO

Al inicio de esta revisión se ha enfatizado la desnutrición de prácticamente todos los recién nacidos más prematuros durante su estancia hospitalaria y se ha realizado una valoración de los datos disponibles en nuestro centro. Existen numerosos estudios descriptivos que evalúan el estado nutricional de los niños de extremado bajo peso al nacimiento durante su hospitalización, y todos coinciden en que si bien la ganancia de peso cuando se supera la fase inicial de pérdida de peso puede ser igual o incluso superior a la estimada según las curvas de ganancia ponderal intraútero (80, 192), la inmensa mayoría de nuestros niños reciben el alta domiciliar con un peso en un percentil inferior a aquel en el que se encontraban en el momento del nacimiento (2) . Es más, si en lugar de analizar percentiles, analizamos la disminución en la puntuación zeta desde el momento del nacimiento, un 96,2% de los niños experimentan un descenso en la misma, siendo en un 10,6% severo (diferencia de puntuación zeta entre el momento del nacimiento y el alta mayor de 2) (193). Además, la desnutrición postnatal afecta tanto a los niños hospitalizados en centros de nivel III (y, por tanto, con patología de mayor gravedad), como a aquellos hospitalizados en centros de nivel I o II, y con menores índices de gravedad (194). Entre los factores que influyen en la desnutrición durante el ingreso hospitalario hay problemas intrínsecos como la edad gestacional (la posibilidad de experimentar desnutrición es inversamente proporcional a la misma) o el sexo; y extrínsecos como son la utilización de corticoides postnatales, la ventilación mecánica prolongada, la presencia de ductus arterioso persistente, enterocolitis necrosante y displasia broncopulmonar (80, 195, 196) Un aspecto importante puesto de manifiesto en el estudio de Marks y cols (193) es que aquellos niños que nacen con percentiles de peso más elevados con respecto a su edad gestacional tienen mayor riesgo de experimentar un descenso de la puntuación zeta que los que nacen con crecimiento intrauterino retardado (CIR), es decir, que si bien los niños CIR no mejoran su puntuación zeta de peso al alta, el descenso de la misma es menor que en aquellos con pesos más acordes. Así, parece que la desnutrición intraútero podría ejercer un efecto “protector” en cuanto a la pérdida de peso posterior. Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro hospital. En cuanto a la influencia de la

nutrición durante la estancia hospitalaria, parece ser clave, siendo responsable según algunos autores de hasta un 55% del crecimiento postnatal (90). Sin embargo y a pesar de estos hechos, con las nuevas pautas de nutrición ya implementadas en la mayoría de los centros hospitalarios (mucho más agresivas que las previas) se siguen encontrando tasas de desnutrición al alta alarmantes (sólo se han registrado cambios en las tasas de desnutrición de un 99% en 1995 a un 89% en 2001 a pesar de las nuevas estrategias nutricionales (77).

También son importantes los factores que condicionan un fallo en el crecimiento tras el alta, puesto que en gran manera deberían condicionar nuestra actuación posterior, con el fin de reforzar especialmente la nutrición en aquellos pacientes con mayor riesgo. Entre los parámetros condicionantes de desnutrición postnatal (peso, talla o perímetro cefálico inferior al percentil 10) al alta se encuentran el menor peso al nacimiento, la desnutrición prenatal, la existencia de hemorragia intraventricular grado II/IV, la leucomalacia periventricular y la raza blanca. Entre los factores postnatales que se encuentran asociados encontramos las anomalías en la exploración neurológica y las dificultades para la alimentación (23).

En cuanto al crecimiento a largo plazo, uno de los estudios más citados, elaborado por Hack en 2003 (197) encontró que en una población de 195 recién nacidos de extremado bajo peso al nacimiento (RNEBP) seguidos hasta los 20 años de edad, los varones no conseguían realizar crecimiento recuperador, y eran significativamente inferiores en peso, talla e índice de masa corporal que sus controles a los 8 y 20 años. Las mujeres, sin embargo, diferían de sus controles en peso e índice de masa corporal pero no en talla a los 8 años, consiguiendo a los 20 años resultados de crecimiento similares en todos los índices estudiados. Además, tanto la duración de la estancia hospitalaria como el crecimiento intrauterino retardado influían únicamente en la altura a los 20 años de los varones. Este estudio subraya que existen factores intrínsecos que influyen de forma determinante en la realización de catch up, siendo el sexo un factor importante a la hora de evaluar el mismo.

En el grupo de niños muy prematuros (<26 semanas) se ha visto que a los 11 años de vida tanto la talla como el perímetro cefálico, en mujeres y hombres, es inferior a la de los niños a término, si bien de nuevo estas diferencias son mayores en los varones. El peso únicamente se asemeja al de los términos en las niñas. Por otra parte, si observamos el patrón de crecimiento seguido, la talla se recupera o bien durante los tres primeros años, o bien en el periodo comprendido entre los 7 y los 11, y lo que es

aun más importante: el percentil de perímetro cefálico no mejora más allá de los 6 meses. Conociendo la relación existente entre el perímetro cefálico y la evolución neurológica, este hecho subraya la necesidad de investigar mejor cómo podemos promover y mejorar esta recuperación precoz(198).

En resumen, la desnutrición es un problema generalizado en nuestros recién nacidos más prematuros, y parece que tanto los factores extrínsecos durante su estancia hospitalaria como otros intrínsecos como el sexo o la edad gestacional, van a condicionar el crecimiento a largo plazo. Se ha expuesto con anterioridad que si bien un correcto desarrollo somático es necesario para asegurar mejores índices de neurodesarrollo, no está exento de riesgos sobre la salud a largo plazo. Entonces ¿cuál es la actuación más conveniente para estos pacientes? Para contestar a estas preguntas resulta fundamental un conocimiento más amplio de cómo se efectúa el crecimiento recuperador, es decir, de cómo se traduce la ganancia de peso en cuanto a la aposición de tejido graso, magro y óseo, así como de la repercusión metabólica derivada de esta recuperación.

Se han llevado a cabo muchos estudios, tanto en niños a término como en pretérmino, tratando de definir la composición corporal de los mismos. A continuación se resume la evidencia científica disponible.

4.4.1. Modelos de referencia en el recién nacido término

El primero en establecer modelos de composición corporal de niños y niñas entre 0 y 10 años fue Fomon en 1982 (304) (199) Utilizando métodos de dilución junto con los datos ya conocidos sobre concentración mineral en el cuerpo, obtuvo unas tablas de referencia que han sido ampliamente utilizadas (Tabla 4). En ellas se muestra como el contenido mineral óseo y protéico aumenta con la edad, mientras que el porcentaje de agua corporal total disminuye. Por el contrario, el porcentaje de masa grasa aumenta hasta los 6 meses de edad y disminuye posteriormente durante la infancia. Sin embargo, y a pesar de que estas tablas siguen constituyendo la referencia en muchos estudios actuales, en su elaboración se llevaron a cabo numerosas inferencias y estimaciones, por ejemplo, las mediciones se efectuaron a los 0, 6 meses y 9-10 años y el resto de los parámetros incluidos en las tablas se basan en extrapolaciones, por lo que sería deseable un modelo construido con un mayor número de datos obtenidos de forma directa.

Figura 11: Modelo de composición corporal según Fomon et al (304)

Age	Length	Wt	Fat	FFBM	Components of FFBM (% of body wt)						
					Protein	Water			Minerals		Carbo- hydrate
						TBW	Extra- cellular water	Cellular water	Osseous	Non osseous	
	cm	g	g	%	g						
A. Boys											
Birth	51.6	3545	486	13.7	3059	12.9	69.6	42.5	27.0	2.6	0.5
1 mo	54.8	4452	671	15.1	3781	12.9	68.4	41.1	27.3	2.6	0.5
2 mo	58.2	5509	1095	19.9	4414	12.3	64.3	38.0	26.3	2.4	0.5
3 mo	61.5	6435	1495	23.2	4940	12.0	61.4	35.7	25.8	2.3	0.5
4 mo	63.9	7060	1743	24.7	5317	11.9	60.1	34.5	25.7	2.3	0.4
5 mo	65.9	7575	1913	25.3	5662	11.9	59.6	33.8	25.8	2.3	0.4
6 mo	67.6	8030	2037	25.4	5993	12.0	59.4	33.4	26.0	2.3	0.4
9 mo	72.3	9180	2199	24.0	6981	12.4	60.3	33.0	27.2	2.3	0.5
12 mo	76.1	10150	2287	22.5	7863	12.9	61.2	32.9	28.3	2.3	0.5
18 mo	82.4	11470	2382	20.8	9088	13.5	62.2	32.3	29.9	2.5	0.5
24 mo	87.2	12590	2456	19.5	10134	14.0	62.9	31.9	31.0	2.6	0.5
3 yr	95.3	14675	2576	17.5	12099	14.7	63.9	31.1	32.8	2.8	0.5
4 yr	102.9	16690	2656	15.9	14034	15.3	64.8	30.5	34.2	2.9	0.5
5 yr	109.9	18670	2720	14.6	15950	15.8	65.4	30.0	35.4	3.1	0.5
6 yr	116.1	20690	2795	13.5	17895	16.2	66.0	29.6	36.4	3.2	0.5
7 yr	121.7	22850	2931	12.8	19919	16.5	66.2	29.1	37.1	3.3	0.5
8 yr	127.0	25300	3293	13.0	22007	16.6	65.8	28.3	37.5	3.4	0.5
9 yr	132.2	28130	3724	13.2	24406	16.8	65.4	27.6	37.8	3.5	0.5
10 yr	137.5	31440	4318	13.7	27122	16.8	64.8	26.7	38.0	3.5	0.5
B. Girls											
Birth	50.5	3325	495	14.9	2830	12.8	68.6	42.0	26.7	2.6	0.5
1 mo	53.4	4131	668	16.2	3463	12.7	67.5	40.5	26.9	2.5	0.5
2 mo	56.7	4989	1053	21.1	3936	12.2	63.2	37.1	26.1	2.4	0.5
3 mo	59.6	5743	1366	23.8	4377	12.0	60.9	35.1	25.8	2.3	0.5
4 mo	61.9	6300	1585	25.2	4715	11.9	59.6	33.8	25.8	2.3	0.4
5 mo	63.9	6800	1769	26.0	5031	11.9	58.8	33.0	25.9	2.2	0.4
6 mo	65.8	7250	1915	26.4	5335	12.0	58.4	32.4	26.0	2.2	0.4
9 mo	70.4	8270	2066	25.0	6204	12.5	59.3	32.0	27.3	2.3	0.4
12 mo	74.3	9180	2175	23.7	7005	12.9	60.1	31.8	28.3	2.3	0.5
18 mo	80.2	10780	2346	21.8	8434	13.5	61.3	31.5	29.8	2.4	0.5
24 mo	85.5	11910	2433	20.4	9477	13.9	62.2	31.5	30.8	2.4	0.5
3 yr	94.1	14100	2606	18.5	11494	14.4	63.5	31.3	32.2	2.5	0.5
4 yr	101.6	15960	2757	17.3	13203	14.8	64.3	31.2	33.1	2.5	0.5
5 yr	108.4	17660	2949	16.7	14711	15.0	64.6	31.0	33.6	2.5	0.5
6 yr	114.6	19520	3208	16.4	16312	15.2	64.7	30.8	34.0	2.6	0.5
7 yr	120.6	21840	3662	16.8	18178	15.2	64.4	30.3	34.1	2.5	0.5
8 yr	126.4	24840	4319	17.4	20521	15.2	63.8	29.6	34.2	2.5	0.5
9 yr	132.2	28460	5207	18.3	23253	15.1	63.0	28.9	34.1	2.5	0.5
10 yr	138.3	32550	6318	19.4	26232	15.0	62.0	28.1	33.9	2.5	0.5

Posteriormente se han realizado numerosos estudios con diversos métodos de medición y a distintas edades, con el fin de establecer tablas de referencia de composición corporal en niños y adolescentes. Muchos de estos estudios, probablemente debido a la utilización de distintas técnicas en distintas poblaciones y edades, obtienen resultados contradictorios. El resumen de los estudios más importantes, así como los resultados obtenidos en los mismos, se encuentran reflejados en la tabla 4.

Todos los estudios realizados parecen coincidir en el aumento progresivo de la masa libre de grasa y del contenido mineral óseo al ir aumentando la edad. Además, ambos presentan dimorfismo sexual, siendo mayores en varones para cualquier edad.

En cuanto a la masa grasa, parece que su porcentaje aumenta durante los seis primeros meses de vida para luego disminuir durante los primeros años, aunque en estudios a largo plazo como el de Ogle (200) encuentran que posteriormente vuelve a aumentar de nuevo. El porcentaje de masa grasa es mayor en mujeres en todos los estudios revisados.

Por otra parte también se ha estudiado la repercusión a largo plazo del efecto de la desnutrición intraútero (201). Los niños con bajo peso al nacimiento continúan con menor peso, talla, perímetro cefálico y braquial en la infancia, pero sin embargo tienen mayores porcentajes de masa grasa, masa grasa total y menores porcentajes de masa libre de grasa. Además la distribución de esta masa grasa también varía con respecto a un niño de peso adecuado para su edad gestacional, teniendo tendencia a una distribución central de la misma (202)

La ganancia ponderal durante los seis primeros meses también se ha asociado tanto a un mayor índice de masa grasa como a una distribución central de la misma, mientras que sólo la ganancia muy precoz (3 primeros meses) se ha asociado al incremento de masa libre de grasa (203).

Tabla 4: Estudios de composición corporal en recién nacidos a término

Estudio	Sujetos estudiados	Métodos de medida utilizados	Resultados principales	Comentarios
Fomon et al (1982) (304)	Sanos entre 0 y 10 años	<ul style="list-style-type: none"> • Agua marcada con deuterio • Potasio corporal total 	<ul style="list-style-type: none"> • Tablas de composición corporal de niños y niñas entre 0 y 10 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Interpola gran parte de los resultados • No realiza comparaciones entre datos.
Ogle GD et al (1995) (200)	Sanos entre 4-26 años	<ul style="list-style-type: none"> • Densitometría (lunar) • Pliegues 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de MLG y CMO con la edad • %MG aumenta con la edad en mujeres entre los 4 y 26 años • En cualquier edad el %MG es mayor en mujeres • La MLG se correlaciona con el CMO • Compara densitometría con pliegues: buena correlación en varones, en mujeres sobreestima el %MG • El cociente grasa tronco/extremidades se relaciona con obesidad sólo en mujeres. 	<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona datos pre y postpuberales
De Bruin et al (1996) (204)	Sanos entre 1-12 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Impedanciometría 	<ul style="list-style-type: none"> • Peso, talla, PC y MLG mayor en varones • %MG aumenta hasta los 6 meses y después disminuye. • %MG es mayor en mujeres • Encuentra menores cantidades de MG que Fomon. 	<ul style="list-style-type: none"> • Modelo de composición corporal bicompartimental
Hediger ML et al (1999) (205)	Sanos 3-6 años divididos según tamaño al nacimiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Pliegues 	<ul style="list-style-type: none"> • PEG: menor peso, talla, PC y braquial en la infancia • GEG: mayor peso, talla, PC y perímetro braquial en la infancia. • PEG: menor pliegue subescapular y tricipital sólo a los 6 años • GEG mayor pliegue tricipital y subescapular a partir de los 3 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Los efectos del tamaño al nacimiento se manifiestan a lo largo de la primera infancia

Butte N et al (2000) (161)	Sanos entre 0-24 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Agua corporal total: agua marcada con deuterio • Potasio corporal total • Densitometría (Hologic) 	<ul style="list-style-type: none"> • ACT y CMO mayor en varones, sobre todo conforme aumenta la edad. • MLG, MG y CMO aumentan con la edad. • MLG mayor en varones a los 0,5 meses y entre los 3-18 meses • MG no difiere según sexos • %MG: mayor en mujeres a los 6 y 9 meses. Aumenta hasta los 6 meses y luego disminuye • %MLG disminuye hasta los 6 meses y luego aumenta. • Los componentes de la MLG no dependen del sexo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona porcentajes de los distintos componentes corporales para cada edad.
Kensara OA et al (2005) (201)	Estudio a los 64-72 años de RNT clasificados según PRN en bajo o elevado	<ul style="list-style-type: none"> • Densitometría (Hologic) 	Los niños con bajo peso al nacimiento tienen: <ul style="list-style-type: none"> • mayor %MG, MG y menor MLG. • mayor índice grasa central/periférica • mayor %MG con el mismo IMC 	<ul style="list-style-type: none"> • Recalca el efecto de la programación
Elia et al (2007) (206)	Términos entre los 6,5 y 9,1 años	<ul style="list-style-type: none"> • Densitometría (Hologic) • Agua marcada con deuterio • Pliegues 	<ul style="list-style-type: none"> • El aumento del PRN en 1 desviación Standard se asoció a una disminución del %MG de 1,95% • El PRN era el mejor predictor de la talla 	<ul style="list-style-type: none"> • Programación del % MG intraútero.
Chomtho S, et al (2008) (203)	Términos entre 7,6 y 15,2 años	<ul style="list-style-type: none"> • Densitometría 	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia ponderal entre los 0-3 meses y 3-6 meses se asocia con aumento del IMG, MG, MG cintura y MG tronco. • Ganancia ponderal 0-3 meses se asocia a aumento del IMLG 	

MLG: Masa libre de grasa **CMO:** contenido mineral oseo **MG:** masa grasa **%MLG:** porcentaje de masa libre de grasa **%MG:** porcentaje de masa grasa **ACT:** agua corporal total **PRN:** peso de recién nacido **IMC:** índice de masa corporal **IMG:** índice de masa grasa (MG/altura²) **IMLG:** índice de masa libre de grasa (MLG/altura²) **PEG:** pequeño para la edad gestacional **GEG:** grande para la edad gestacional

4.4.2. Conocimientos actuales sobre la composición corporal del recién nacido pretérmino

Existen pocos estudios longitudinales, la mayoría son transversales y relacionan la composición corporal del RNPT a una edad determinada con los datos referidos en el momento del nacimiento. Además, la medición del contenido de masa grasa o libre de grasa no se realiza de forma similar, tanto por la utilización de diferentes métodos de medida como por la expresión de los resultados de forma distinta (en unos casos como índices, en otros como porcentajes, otros como masa total en gramos....). Por otra parte las poblaciones estudiadas son diferentes, tanto en edad gestacional como en peso. Sin embargo, y a pesar de las diferencias mencionadas, podemos extraer ciertas conclusiones.

Al igual que ocurría con los recién nacidos a término, la masa libre de grasa aumenta con la edad, como también lo hacen sus componentes óseos (tanto el contenido mineral óseo como la densidad mineral ósea) (207). El porcentaje de masa grasa se ha descrito aumentado al alta (208) y disminuido a la edad prepúber (209). En cuanto a la distribución de la masa grasa tanto por resonancia magnética en el momento del nacimiento (210) como por pliegues (209) , se ha podido comprobar que tienen tendencia a una distribución central de la misma.

La diferenciación por sexos también se comporta de forma similar al recién nacido término: a los 12 meses la masa libre de grasa y la masa ósea son mayores en varones (207), y en el seguimiento a más largo plazo (209) los varones tienen menores índices de masa grasa.

Hay numerosos estudios comparativos con el recién nacido a término, si bien la mayoría de ellos comparan los sujetos prematuros estudiados con modelos de recién nacidos a término como los descritos por Fomon o Bruin, y no con poblaciones de la misma época y procedencia como sería deseable. Comparándolos con el momento del nacimiento y durante el primer año de vida el peso y la talla son menores en el pretérmino (211, 212). La masa grasa, porcentaje de masa grasa e índice de masa grasa son menores en el pretérmino a largo plazo, aunque en estudios a corto plazo (a la edad del término o menores de un año) se muestran similares(210) o incluso superiores (207), pero si diferenciamos entre masa grasa central y periférica, la masa grasa troncular es mayor o igual que la del término, mientras que la periférica es inferior (209, 211). La masa libre de grasa y el índice de masa libre de grasa son similares a los del término en

la mayoría de los estudios (207, 213) aunque otros refieren cifras inferiores a las del término(209, 212) .

En cuanto a la influencia de la ganancia ponderal o de la ingesta en la composición corporal a largo plazo sólo hay dos estudios que la describan; en el de Huysman (212), con seguimiento a un año, no parece haber relación entre la ingesta durante los 6 primeros meses y la composición corporal al año de vida mientras que en el de Euser (214) sí se encuentra relación entre la ganancia ponderal durante los 12 primeros meses de vida (sobre todo en los 3 primeros meses) y el peso, talla, masa grasa y masa libre de grasa a los 19 años. Al ser el último de los estudios mencionados a más largo plazo que el primero, es posible que en realidad sí exista una influencia de la nutrición que no somos capaces de ver de forma tan precoz (un año de vida), mientras que sí se muestra a más largo plazo.

Los estudios realizados se encuentran resumidos en la tabla 5.

Tabla 5: Estudios sobre composición corporal del recién nacido prematuro

Estudio	Sujetos	Métodos de medida	Resultados
Cooke RJ et al (1999) (207)	<ul style="list-style-type: none"> ○ ≤34 semanas y ≤1750gramos ○ Longitudinal 0-1 año 	<ul style="list-style-type: none"> • Densitometría (Hologic) 	<ul style="list-style-type: none"> • MLG aumenta con la edad • MG aumenta hasta los 6 meses y luego se estabiliza • %MG aumenta hasta los 6 meses y disminuye de 6 a 12 meses • CMO, DMO, MO aumentan con edad • A los 12 meses MLG y la MO mayor en varones. Resto de parámetros no influenciados por sexo. • Comparado con RNT (estudio de Fomon) corrigiendolos parámetros medidos por el peso <ul style="list-style-type: none"> - MG y %MG mayores en RNPT - MLG similar en RNPT
Huysman WA et al (2003) (212)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Longitudinal 0-1 año ○ RNPT≤30 semanas y con DBP 	<ul style="list-style-type: none"> • impedanciometría 	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación z de peso es que el RNT (datos del estudio de Bruin) • Puntuación z de talla menor que el RNT pero mejora en el primer año (más bajo en mujeres) • MLG y MG menores que RNT • No relación entre ingesta protéica y calórica hasta los 6 meses y la ganancia de peso, talla, MG y MLG en el primer año.
Fewtrell MS et al (2004) (209)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Compara RNPT <37 semanas EG y <1850g con RNT. ○ Transversal 8-12 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Pliegues cutáneos • Densitometría (Hologic) 	<ul style="list-style-type: none"> • RNPT con respecto al término <ul style="list-style-type: none"> ○ Menor peso y medida pliegues ○ Menor %MG, MG e IMG ○ Menor ratio pliegue tricipital/subescapular ○ MLG: obtiene diferentes resultados según el método de medida: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Densitometría: menor IMLG y MLG que RNT ▪ Pliegues:IMLG similar al RNT • No asociación entre el PRN o lactancia materna y la MG o MLG • IMG menor en varones y en pacientes con mayor actividad física.

Uthaya S et al (2005) (210)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Compara <32 semanas a la edad de término con RNT ○ Transversal 	<ul style="list-style-type: none"> • Resonancia magnética 	<ul style="list-style-type: none"> • RNPT menor que RNT en: <ul style="list-style-type: none"> ○ peso y talla ○ Tejido adiposo subcutáneo y masa grasa total • RNPT mayor que RNT en porcentaje de tejido graso intraabdominal. • % MG similar en RNT y RNPT • Puntuación z de peso se correlaciona con el %MG y el tejido graso subcutáneo • Tejido graso intraabdominal sobre todo influenciado por la gravedad del RNPT durante su hospitalización • No diferencias en relación a sexo
Euser AM et al (2005) (214)	<ul style="list-style-type: none"> ○ <32 semanas y 1500 g de PRN a los 19 años ○ Longitudinal ○ Relación con ganancia ponderal precoz (0-3 meses) y tardía (3-12 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pliegues 	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación z al nacimiento se relaciona a los 19 años con peso, talla, IMC, MG, MLG y perímetro abdominal. (no con %MG, IMG ni IMLG) • Ganancia de peso precoz y tardía se relacionan con peso, talla, IMC, perímetro abdominal, MLG, MG, %MG a los 19 años • Factores predictivos más importantes para la: <ul style="list-style-type: none"> ○ Talla: talla diana influye más que el PRN y que la ganancia ponderal precoz ○ Peso: PRN y ganancia ponderal precoz ○ %MG, MM, IMC y perímetro abdominal: ganancia ponderal precoz
Gianni ML et al (2008) (213)	<ul style="list-style-type: none"> ○ RNPT<34 semanas EG y ≤1800g PRN y RNT ○ Estudio transversal a los 5-6 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Densitometría (Lunar) 	<ul style="list-style-type: none"> • RNPT en relación con el término: <ul style="list-style-type: none"> ○ Menor: peso, talla, IMC, MG y MG en extremidades ○ Similar MLG y MG tronco • Encuentra asociación entre: <ul style="list-style-type: none"> ○ MG y edad gestacional ○ MG tronco y niños nacidos pequeños para la edad gestacional ○ MLG y puntuación z de peso y talla al año de edad

MLG:Masa libre de grasa **CMO:** contenido mineral óseo **DMO:** densidad mineral ósea **MO:** masa ósea **MG:** masa grasa **%MLG:** porcentaje de masa libre de grasa **%MG:** porcentaje de masa grasa **ACT:** agua corporal total **PRN:** peso de recién nacido **IMC:** índice de masa corporal **IMG:** índice de masa grasa (MG/altura²) **IMLG:** índice de masa libre de grasa (MLG/altura²) **RNPT** : recién nacido pretérmino **RNT:** recién nacido término **DBP:** displasia broncopulmonar

5.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El estado nutricional a la las 36 semanas de edad posmenstrual condiciona el crecimiento así como la composición corporal de los niños prematuros con peso al nacimiento <1500 gramos y menores de 34 semanas de edad gestacional a lo largo de los tres primeros años de vida.

OBJETIVOS

1. Analizar el crecimiento somático de una cohorte de recién nacidos prematuros, divididos según su situación nutricional al alta, a lo largo de los tres primeros años de vida, y compararlos con una cohorte de recién nacidos sanos.
2. Investigar la composición corporal del recién nacido de muy bajo peso durante los tres primeros años de vida, con especial referencia a los niños desnutridos a las 36 semanas de edad posmenstrual y compararlos con un cohorte de recién nacidos sanos.
3. Comparar distintos métodos de medida de la composición corporal y determinar la correlación entre los mismos.
4. Determinar si existe una ecuación que nos permita aproximar los resultados de composición corporal obtenidos mediante la densitometría (patrón oro) a los obtenidos mediante la medición de pliegues y antropometría con el fin de obtener un método de medida de composición corporal más sencillo y fiable.

6.PACIENTES Y MÉTODOS

6.1. PACIENTES

Con el fin de poder evaluar los objetivos mencionados se reclutó una cohorte de 95 recién nacidos pretérminos nacidos a lo largo de un año en el Hospital Infantil Universitario La Paz, y cuyo seguimiento posterior fue realizado en las consultas de Neonatología de dicho centro. Los pacientes fueron recogidos entre el 27/11/2004 y el 3/10 /2006. Con el fin de realizar la captación de los pacientes se entregó a los padres una hoja informativa (Anexos 1 y 2).

Como criterios de inclusión en el estudio debían tener una edad gestacional <34 semanas y un peso al nacimiento < 1500 gramos. Fueron excluidos aquellos pacientes que padecían un síndrome polimarformativo u anomalía cromosómica y aquellos que durante su evolución fueron diagnosticados de intestino corto u otra malformación digestiva que pudiera condicionar una malabsorción importante de nutrientes.

Con el fin de poder establecer comparaciones en un grupo poblacional similar se incluyeron en el estudio un grupo de 35 recién nacidos a término nacidos también en el Hospital La Paz durante ese mismo periodo (grupo control). Como criterios de inclusión en este grupo debían cumplir los siguientes requisitos:

- Peso adecuado para la edad gestacional
- Edad gestacional ≥ 37 semanas
- Raza caucásica

Todos los pacientes incluidos en el estudio lo hicieron de forma voluntaria y se precisó la firma del consentimiento informado por al menos uno de los padres (Anexo 3).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital La Paz.

6.2. RECOGIDA DE DATOS

Se diseñaron hojas de recogida de datos específicas para el recién nacido pretérmino y el término (Anexos 4 y 5).

Antecedentes familiares:

Talla, peso índice de masa corporal y edad de padre y madre. Nivel de estudios de padre y madre. Antecedentes maternos de tabaquismo (actual o pasado y número de

cigarrillos al día). Antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 (edad a la que debutó). Número de orden entre los hermanos.

Datos al nacimiento:

Edad gestacional. Gestación única versus múltiple. Número de orden en el caso de gestaciones múltiples. Sexo. Peso de recién nacido. Talla de recién nacido. Perímetro cefálico al nacimiento. Puntuación zeta de peso, talla y perímetro cefálico (utilizando las tablas de referencia de Alexander (12). Fecha de nacimiento. Teléfonos de contacto de los progenitores. Utilización de corticoides prenatales y número de dosis. SNAPPE (215) (sólo en prematuros)

Datos nutricionales (sólo para prematuros):

Se recogieron durante las cinco primeras semanas de vida los siguientes datos: edad de inicio de solución de aminoácidos intravenosos (horas). Edad de inicio lípidos iv (horas). Edad a la que inicia nutrición enteral (días). Déficit acumulado de energía en los primeros 7 días de vida (Kcal/kg). Déficit acumulado de proteínas en los primeros 7 días de vida (g/kg). Déficit acumulado de energía en las primeras 5 semanas de vida (Kcal/kg). Déficit acumulado de proteínas en las primeras 5 semanas de vida (g/kg). Edad a la que recibe todos los aportes vía enteral (días). Volumen que recibe por vía enteral el día que recibe todos los aportes enterales (ml/kg/día). Tipo de leche (materna o marca de leche de fórmula).

Para la evaluación de la ingesta nutricional y del déficit en cada momento se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la academia Americana de Pediatría para niños prematuros (216):

- Energía: 120 Kcal/kg/día para la nutrición enteral y 90 Kcal/kg/día si esta es parenteral
- Proteínas: 3,7g/kg/día enteral, 3g/kg/día si es parenteral.
- Para el cálculo de los aportes recibidos en caso recibir leche materna se utilizaron los datos publicados por Butte (217). Si el paciente recibía leche de fórmula se utilizó la composición nutricional proporcionada por el fabricante.

Evaluación a los 28 días de vida (sólo prematuros):

Fecha. Peso. Talla. Perímetro cefálico. Puntuación zeta de peso, talla y perímetro cefálico (tablas de Alexander (12)). Uso de corticoides postnatales: tipo de corticoide utilizado, dosis y edad posnatal a la que fue administrado. Presencia de ductus arterioso persistente. Hemorragia intraventricular (presencia versus ausencia y grado en el caso de padecerla). Retinopatía (presencia versus ausencia) y grado en el caso de padecerla. Enterocolitis necrosante (presencia o ausencia y grado en el caso de existir).

Se establecieron las siguientes definiciones:

- enfermedad pulmonar crónica: necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual.
- Sepsis tardía: signos clínicos de sepsis junto con hemocultivo positivo a partir de las 72 horas de vida.
- Enterocolitis necrosante: según los criterios de Bell (218). Sólo se consideró como enterocolitis los estadios IIA o más graves.
- Hemorragia intraventricular: definida según los criterios de Volpe (219)
- Leucomalacia periventricular: definida según los criterios de Vries (220)
- Retinopatía de la prematuridad: clasificada en base al sistema internacional (221)
- SNAP I y II (215, 222)

Evaluación a las 36 semanas de edad posmenstrual (sólo prematuros):

Fecha. Peso. Talla. Perímetro cefálico. Puntuación zeta de peso, talla y perímetro cefálico. Perímetro braquial. Sepsis (definida como clínica más hemocultivo positivo). Presencia o no de retinopatía y grado si la padeciera. Enterocolitis necrotizante (presencia versus ausencia) y grado en el caso de padecerla. Presencia o ausencia de enfermedad pulmonar crónica. Lactancia materna como principal fuente de nutrientes (>50%) durante al menos 4 semanas.

Datos relativos a la ingesta: pecho y número de tomas (media de 7 días). Leche materna, número de tomas (media de 7 días) y volumen medio por toma en mililitros. Fórmula, tipo de fórmula, modo de preparación, número de tomas (media de 7 días) y volumen medio por toma (ml). Ingesta (ml/kg/día), calorías/kg/día, gramos de proteínas/kg/día, miligramos de calcio/kg/día y miligramos de fósforo/kg/día.

Mediciones de bioimpedancia: resistencia y reactancia en 6 determinaciones.

Evaluación a los 6 meses de edad natural/corregida (prematuros y términos):

Peso, talla, perímetro cefálico. Puntuación zeta de peso, talla y perímetro cefálico (tablas de Hernández y cols). Perímetro braquial. Pliegues subcutáneos (subescapular, tricipital, bicipital, suprailiaco). Mediciones de bioimpedanciometría: resistencia y reactancia. . Densitometría: % de masa grasa, densidad mineral ósea (gramos/cm²) y contenido mineral óseo (gramos).

Evaluación a los 12 meses de edad natural/corregida (prematuros y términos):

Peso, talla, perímetro cefálico. Puntuación zeta de peso, talla y perímetro cefálico (tablas de Hernández). Perímetro braquial. Pliegues subcutáneos (subescapular, tricipital, bicipital, suprailiaco). Mediciones de bioimpedanciometría: resistencia y reactancia. Densitometría: % de masa grasa, densidad mineral ósea (gramos/cm²) y contenido mineral óseo (gramos).

Evaluación a los 18 meses de edad natural/corregida (prematuros y términos):

Peso, talla, perímetro cefálico. Puntuación zeta de peso, talla y perímetro cefálico (tablas de Hernández). Perímetro braquial. Pliegues subcutáneos (subescapular, tricipital, bicipital, suprailiaco). Mediciones de bioimpedanciometría: resistencia y reactancia. . Densitometría: % de masa grasa, densidad mineral ósea (gramos/cm²) y contenido mineral óseo (gramos).

Evaluación a los 24 meses de edad natural/corregida (prematuros y términos):

Peso, talla, puntuación zeta de peso, talla y perímetro cefálico (tablas de Hernández). Perímetro braquial. Pliegues subcutáneos (subescapular, tricipital, bicipital, suprailiaco). Mediciones de bioimpedanciometría: resistencia y reactancia. . Densitometría: % de masa grasa, densidad mineral ósea (gramos/cm²) y contenido mineral óseo (gramos).

Evaluación a los 36 meses de edad natural/corregida (prematuros y términos):

Peso, talla, perímetro cefálico. Puntuación zeta de peso, talla y perímetro cefálico (tablas de Hernández). Perímetro braquial. Pliegues subcutáneos (subescapular, tricipital, bicipital, suprailíaco). Mediciones de bioimpedanciometría: resistencia y reactancia. Densitometría: % de masa grasa, densidad mineral ósea (gramos/cm²) y contenido mineral óseo (gramos).

6.3. TÉCNICAS UTILIZADAS

6.3.1. Antropometría

En el momento del nacimiento los recién nacidos prematuros fueron medidos en talla y perímetro cefálico con una cinta métrica flexible por personal especializado y adiestrado. El peso fue medido diariamente mediante una báscula electrónica (Seca 375 Instrumentos médicos, Barcelona, España; distribuidor local de Seca Deutschland, Hamburgo, Alemania) con precisión de 10 gramos. Estas básculas son calibradas periódicamente y suponen el método habitual de obtener el peso en nuestro hospital. Los pesos al nacimiento fueron convertidos en puntuaciones zeta utilizando las curvas de Alexander (12). En el caso de los recién nacidos a término, y de las revisiones posteriores efectuadas a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses el peso se registró con una báscula electrónica (siempre la misma) de precisión 10 gramos, modelo Seca 375.

La talla fue medida mediante un tallímetro portátil Seca 210 (Instrumentos médicos, Barcelona, España (distribuidor local de Seca Deutschland, Hamburgo, Alemania), de precisión de 1 milímetro.

El perímetro cefálico (PC) fue registrado mediante una cinta métrica flexible con precisión de 1 mm.

Todas las mediciones fueron llevadas a cabo por personal adiestrado, y con el fin de minimizar errores interindividuales, sólo tres personas efectuaron todas las mediciones del estudio.

Para el cálculo de percentiles y puntuaciones z, se utilizaron las tablas de crecimiento de Hernández (223).

Los cálculos de la puntuación z se realizaron mediante las fórmulas:

$$Puntuación_z_de_peso = \frac{peso - peso_para_el_percentil_50_para_su_edad}{desviación_estándar}$$

g

$$Puntuación_z_de_talla = \frac{talla - talla_para_el_percentil_50_para_su_edad}{desviación_estándar}$$

$$Puntuación_z_de_PC = \frac{PC - PC_para_el_percentil_50_para_su_edad}{desviación_estándar}$$

6.3.2. Medición de perímetros

Se registró el perímetro braquial en los prematuros a las 36 semanas de edad posmenstrual. En todas las revisiones sucesivas (6,12, 18, 24 y 36 meses) se realizaron mediciones del perímetro braquial. En todos los casos fueron efectuadas 3 mediciones, estimándose la media de las tres para realizar el análisis del estudio.

La medición se efectuó en el brazo izquierdo, y a una altura comprendida en el punto medio de la longitud entre el olécranon y el acromion.

6.3.3. Medición de pliegues

Los pliegues fueron analizados en todas las revisiones a los 6, 12, 24, 18 y 36 meses. Se realizaron medidas del pliegue tricpital, bicipital, subescapular y supraíliaco. En todos los casos se realizaron 3 mediciones, y se efectuó la media de las tres para realizar el análisis. Las mediciones fueron efectuadas únicamente por dos investigadores entrenados para minimizar los errores interindividuales. Las medidas fueron realizadas con un plicómetro Holtain (Holtain Ltd, Crymych, Wales) según las normas recomendadas: atrapando con el dedo pulgar e índice únicamente la piel y tejido adiposo subcutáneo, se mantuvo el compás con la mano derecha perpendicular al pliegue. Posteriormente se liberaba el pliegue y se volvía a pellizcar para efectuar una nueva

medición. Tras aplicar el plicómetro, se registró la medida unos dos segundos después de su posicionamiento. Se siguieron las siguientes recomendaciones de medida:

- El pliegue tricipital se midió en la cara posterior del brazo, en el punto equidistante entre el acromion y el olécranon. El pliegue es vertical, siguiendo la dirección del brazo.
- El pliegue bicipital se midió en el punto medio de la línea que pasa por el centro de la fosa antecubital y por la cabeza del húmero. Es vertical, siguiendo la dirección del brazo.
- El pliegue subescapular se midió por debajo del ángulo inferior de la escápula, en diagonal siguiendo la línea natural de la piel en un ángulo de 45 grados con la columna vertebral.
- El pliegue suprailíaco se midió justo encima de la cresta ilíaca en la línea medio axilar. El pliegue es oblicuo, yendo hacia delante y hacia abajo, y forma un ángulo de 45 grados con la horizontal.

Para el cálculo de los porcentajes de masa grasa y masa grasa total a partir de pliegues cutáneos se utilizó la **ecuación definida por de Brook** (178)

Así, primero se calculó la densidad corporal mediante la fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Niños} &= 1,1690 - 0,0788 * \log(\sum \text{de los cuatro pliegues}) \\ \text{Niñas} &= 1,2063 - 0,0999 * \log(\sum \text{de los cuatro pliegues}) \end{aligned}$$

Y posteriormente el porcentaje de masa grasa con respecto al peso:

$$\% \text{de masa grasa con respecto al peso} = \left[\frac{4,95}{\text{densidad corporal}} - 4,5 \right] * 100$$

También utilizamos las **fórmulas de Deurenberg** (179):

Densidad corporal (kg/l):

$$\text{Niños} : 1,1133 - 0,0561 * \log(\sum \text{de los cuatro pliegues}) - 1,7(\text{edad} * 10^3)$$

$$\text{Niñas} : 1,1187 - 0,063 * \log(\sum \text{ de los cuatro pliegues}) - 1,9(\text{edad} * 10^3)$$

Y las de **Slaughter** (180):

Para niños con pliegues tricipital y subescapular < 35 mm:

$$\text{Niños} = 1,21(\sum \text{ de los dos pliegues cutáneos}) - 0,008(\sum \text{ de los dos pliegues cutáneos})^2 - 1,7$$

$$\text{Niñas} = 1,33(\sum \text{ de los dos pliegues cutáneos}) - 0,013(\sum \text{ de los dos pliegues cutáneos})^2 - 2,5$$

Para niños con pliegues tricipital y subescapular > 35 mm:

$$\text{Niños} : 0,783(\sum \text{ de los dos pliegues}) - 1,7$$

$$\text{Niñas} : 0,546(\sum \text{ de los dos pliegues}) + 9,7$$

6.3.4. Impedanciometría

Realizamos impedanciometría segmentaria con el impedanciómetro Quantum, RJL Systems. Para ello el niño se situó tumbado boca arriba en una camilla, con el brazo y pierna desnudos, y en estado de reposo. Los brazos se situaron a unos 45 grados del tronco, y las piernas también se situaron separadas entre sí unos 45 grados. Los niños no fueron sometidos a ningún contacto físico durante el estudio. Para realizar la impedanciometría, se siguieron las recomendaciones de Carla R.Fjeld (160): se colocaron cuatro electrodos, dos en la superficie dorsal del miembro inferior y dos en la superficie dorsal del miembro superior ipsilateral. En el miembro superior el primer electrodo se situó en la unión de metacarpo y falanges, y el segundo entre la prominencia distal del radio y cúbito. Con respecto al miembro inferior, los electrodos se situaron en la unión metatarso-falanges y el proximal entre el maleolo medial y lateral del tobillo. Entre los electrodos del mismo miembro debía haber una distancia

mínima de 3 centímetros. Se realizaron 6 mediciones de resistencia y seis de reactancia, y para calcular el porcentaje de agua corporal total empleamos la media de las seis. Para el cálculo del agua corporal total utilizamos la fórmula de Carla R. Fjeld (160) basada en estudios de lactantes y niños (entre 3 y 30 meses):

$$Agua_corporal_total(kg) = 0,76 + 0,18 \frac{altura^2}{impedancia} + 0,39 * peso$$

A su vez, la impedancia se obtiene de la fórmula:

$$Impedancia = \left(Resistencia^2 + Reactancia^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

Posteriormente se calculó el porcentaje de masa libre de grasa a partir de los porcentajes de agua corporal total por edades reflejadas en el artículo de Nancy Butte (161) salvo a los 36 meses (Butte sólo proporciona datos hasta los 24 meses) en que tomamos como referencia los datos de Fomon (304). Así; aplicamos las siguientes fórmulas:

- a. Niños
 - i. 6 meses MM = ACT/0.807
 - ii. 12 meses MM = ACT/0.793
 - iii. 18 meses MM = ACT/0.783
 - iv. 24 meses MM = ACT/0.77
 - v. 36 meses MM= ACT/0,775
- b. Niñas
 - i. 6 meses MM = ACT/0.807
 - ii. 12 meses MM = ACT/0.788
 - iii. 18 meses MM = ACT/0.782
 - iv. 24 meses MM = ACT/0.78
 - v. 36 meses MM=ACT/0,779

Esta medición no se realizó con los pacientes en ayunas, puesto que no se han demostrado diferencias significativas salvo en el caso en el que la ingesta se realizara 15 minutos antes de la prueba (162).

6.3.5. Densitometría

Se efectuó con el niño desnudo, permitiéndose únicamente la utilización de pañal y de chupete plástico. No efectuamos sedación de los pacientes, procurando realizar la densitometría con el niño dormido, y, en el caso de no ser esto posible, utilizando diversos procedimientos de distracción para conseguir la mayor inmovilidad posible. El niño se colocó sobre el densitómetro, con la cabeza aproximadamente 2 cm antes del lugar de inicio del estudio, envuelto en sábanas apretadas con el fin de inmovilizarlo (previamente comprobamos que las sábanas no interferían en el análisis posterior). Todos aquellos estudios en los que los sujetos que no permanecieron completamente inmóviles fueron descartados. La interpretación y validación de la técnica corrió a cargo del Dr. Coya, jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital La Paz. El estudio se efectuó con el densitómetro LUNAR. Densitómetro óseo de Rayos X, DPX-MD, y se analizó con el software SmartScan. Versión 4.7e. La precisión del densitómetro Lunar para la medición de masa grasa es aproximadamente de un 2% (136). La masa libre de grasa se determinó de forma indirecta a través de la fórmula: Masa libre de grasa= peso-masa grasa.

6.3.6. Cálculo de índices

Con el fin de comparar mejor la composición corporal de los sujetos estudiados se calcularon los siguientes índices:

- Índice de masa magra: definido como la masa magra (kg)/ altura² (m). Permite evitar los errores producidos por la estimación de porcentajes. La utilidad de este índice así como la del índice de masa grasa ha sido establecida por diferentes autores (224, 225).
- Índice de masa grasa: definido como masa grasa (kg)/ altura² (metros)
- Relación pliegue tricipital/subescapular: obtenida del cociente entre los pliegues. Se ha utilizado como marcador de obesidad central (226, 227)

6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 9.0 (SPSS Inc.) y SAS Enterprise Guide 3.0.

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (IQR: percentil 25-75) según sea la distribución de los datos. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes.

Las proporciones entre grupos se compararon mediante el test χ^2 .

Los datos cuantitativos entre dos grupos se compararon mediante el test de la t-Student y el test de U-Mann Whitney, dependiendo de la distribución de los datos.

En la comparación de datos cuantitativos entre más dos grupos, se utilizará el test de ANOVA y el test de Kruskal Wallis, dependiendo de cómo fuese la distribución de los datos.

Se realizaron modelos mixtos de regresión para estudiar la evolución de los distintos parámetros antropométricos entre los grupos de prematuros malnutridos, prematuros bien nutridos y términos. Se evaluó el efecto del grupo ajustando por el tiempo, que fue incluido como efecto de medidas repetidas. Un efecto de interacción significativo indicaba que los efectos de los grupos eran diferentes.

Se ajustó un modelo para estimar el porcentaje de materia grasa en función de los pliegues medidos a los niños (subescapular, suprailíaco, bicipital y tricipital) mediante modelos mixtos de regresión. Se seleccionaron, de los 112 casos completos, 82 (73,2%) casos para la construcción del modelo; y 30 (26,8%) para su validación y comparación con las fórmulas de Brook, Slaughter y Deurenberg. Se construyeron diversos modelos (lineales, cuadráticos, logarítmicos, con términos de interacción...) y se compararon mediante el criterio de información de Akaike corregido (AICc). El AIC es una medida de la calidad del ajuste de un modelo estadístico estimado, y sirve como una herramienta para seleccionar modelos. A menor AICc, mejor es el modelo. De todos los modelos construidos se eligieron 5 para validarlos eligiendo el de mínimo AICc. A continuación, se comparó con las fórmulas de Brook, Slaughter y Deurenberg.

Para todas las pruebas estadísticas se han considerado como valores significativos aquellos con $p < 0,05$.

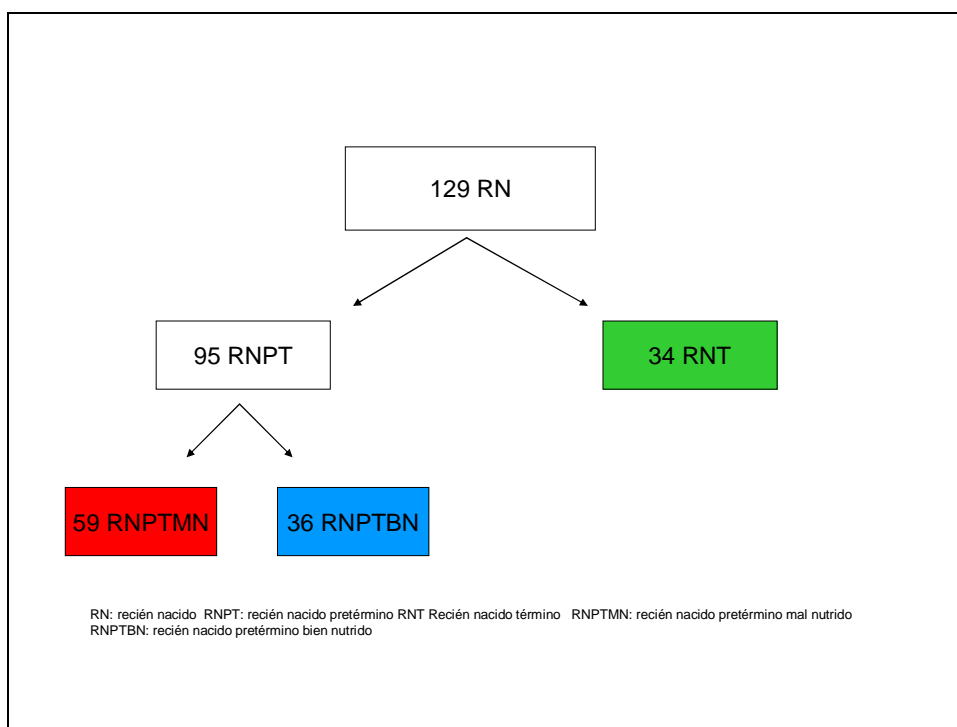
7.RESULTADOS

7.1. PACIENTES

Se reclutaron un total de 129 niños, de los cuales 95 eran prematuros menores o iguales a 34 semanas de edad gestacional y <1500 gramos de peso de recién nacido (Figura 12), y 34 recién nacidos a término.

Con el fin de poder analizar nuestros objetivos la población de prematuros se subdividió en dos grupos según su estado nutricional a las 36 semanas de edad gestacional. Así, fueron clasificados como prematuros bien nutridos (RNPTBN) aquellos con un peso superior a menos dos desviaciones estándar según las tablas de Alexander. Los prematuros con peso inferior a menos dos desviaciones estándar a las 36 semanas de edad gestacional fueron clasificados como recién nacidos prematuros mal nutridos (RNPTMN). Esta clasificación se mantuvo en todos los tiempos del estudio (6, 12, 18, 24 y 36 meses). Las comparaciones se realizaron entre estos tres grupos (RNPTMN, RNPTBN y Término (RNT)). Con el fin de poder analizar todos los momentos a pesar de las pérdidas, se realizó el análisis estadístico mediante análisis de modelos mixtos.

Figura 12: Pacientes reclutados.



El número de pacientes en que se realizó el seguimiento en los distintos momentos del estudio se recoge en la tabla 6:

Tabla 6: Número de pacientes estudiados en cada momento del estudio.

Momento del estudio	36 semanas	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	36	35	31	29	32	29
RNPTBN	59	47	40	28	43	32
RNT		34	29	18	31	29
Total	95	116	100	75	106	90

A continuación, en la tabla 7 se presentan el número total de revisiones que se practicaron a cada paciente individual, anotándose por tanto el número de pacientes que fueron revisados en una, dos tres cuatro, cinco o seis ocasiones (estudio completo). No se han incluido las visitas a las 36 semanas porque en estas únicamente se exploraban los pacientes pretérmino.

Tabla 7: Número total de revisiones realizadas a cada paciente.

Número total de visitas realizadas	1	2	3	4	5	6
Número de pacientes	4	17	11	8	21	66
Porcentaje sobre el total de pacientes (%)	3,1	13,2	8,5	6,2	16,3	52,7

En cuanto al momento exacto en que en que fueron realizadas las visitas, es decir, la diferencia de días entre el momento programado (por ejemplo, seis meses de vida) y la edad real del paciente en el momento de realizar la revisión éste se detalla en la tabla 8.

Tabla 8: Promedio de días entre la edad a la que se debería haber realizado la revisión y el momento en que se realizó la misma.

Visita	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Media (días)	8,4	10,2	14,1	19,4	-40
Desviación estándar (días)	17,2	26,4	35	43,5	74

7.2. DESCRIPTIVO

Se describen las diferencias en las principales características y morbilidades neonatales en los dos grupos de prematuros. Únicamente se demostraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de retinopatía de la prematuridad (mayor en el grupo de RNPTMN), si bien el porcentajes de pacientes con enterocolitis necrosante, sepsis tardía y displasia broncopulmonar fueron superiores en el grupo de malnutridos. Los resultados se detallan en la tabla 9.

Tabla 9: Características y morbilidad neonatal en los grupos.

	RNPTMN N (%)	RNPTBN N (%)	Significación (p)
Sexo masculino	14 (35%)	26 (65%)	0,6
femenino	22 (40%)	33 (60%)	
Madre fumadora	3 (8,3%)	2 (3,4%)	0,3
Madre ex fumadora	6 (16,7%)	6 (10,2%)	0,3
Familiar con Diabetes mellitus tipo 2	5 (13,9%)	6 (10,2%)	0,7
Diabetes materna	1 (2,8%)	0	0,3
Corticoides antenatales	29 (80,6%)	52 (88,1%)	0,3
Corticoides posnatales	3 (8,3%)	3 (5,1%)	0,6
Ductus arterioso persistente	10 (27,8%)	21 (35,6%)	0,5

Hemorragia intraventricular (total)	6 (16,7%)	12 (20,3%)	0,8
Grado I	2 (5,6%)	1 (1,7%)	
Grado II	0	4 (6,8%)	
Grado III	1 (2,8%)	5 (8,5%)	
Grado IV	3 (8,3%)	2 (3,4%)	
Leucomalacia periventricular	10 (27,8%)	15 (25,4%)	0,8
Retinopatía de la prematuridad	12 (33,3%)	8 (13,6%)	0,036
Necesidad de cirugía por retinopatía de la prematuridad	3 (25%)	3 (37,5%)	0,64
Enterocolitis necrosante	5 (13,9%)	2 (3,4%)	0,1
Sepsis neonatal	15 (41,7%)	14 (23,7%)	0,07
Enfermedad pulmonar crónica	11 (30,6%)	11 (18,6%)	0,2

7.3. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

7.3.1. Peso, talla y perímetro cefálico

En primer lugar realizamos un análisis con el fin de definir las diferencias antropométricas existentes al nacimiento entre los dos grupos de pretérminos (tabla 10). La edad gestacional, la talla y el perímetro cefálico de recién nacido no mostraron diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, éstos sí se diferenciaban en cuanto al peso al nacimiento, y también en las puntuaciones z de peso, talla y perímetro cefálico, siendo todos ellos significativamente menores en el grupo de RNPTMN.

Tabla 10: Antropometría de los prematuros al nacimiento.

	Edad gestacional (semanas)	Peso(g)	Talla (cm)	Perímetro cefálico (cm)	Puntuación z peso	Puntuación z talla	Puntuación z PC
RNPTMN	29,6±3,1	962±286	35,2±3,5	24,9±2,8	-1,3±0,6	-1±0,8	-1±0,6
RNPTBN	28,6±2,2	1119±218	36,2±3,6	25,9±2,1	-0,6±0,5	-0,07±1	-0,07±0,6
Nivel de significación	0,119	0,0006	0,177	0,078	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Las medidas antropométricas (talla, peso y perímetro cefálico) y el número de sujetos incluidos en cada revisión se presentan en la tabla 11. En la tabla 12 se muestran las puntuaciones z de peso, talla y perímetro cefálico, así como su análisis estadístico. En el caso de las medidas antropométricas puras (peso, talla y perímetro cefálico), no se realizó análisis estadístico de las mismas por no haberse efectuado las mediciones exactamente en el mismo momento (tabla 8). En el caso de la puntuación z, se corrigió para el tiempo específico en que fue realizada la revisión, por lo que su análisis muestra exactamente las diferencias entre grupos. Todos los análisis estadísticos estimaron las diferencias existentes entre los tres grupos: así, se realizaron análisis entre el grupo de pretérminos bien nutridos versus malnutridos, RNPTBN versus RNT y RNPTMN versus RNT. La significación estadística de estas comparaciones se muestra también en las tablas 11 y 12.

Tabla 11: Peso, talla y perímetro cefálico.

Tiempo	Sujetos	Número	Peso medio (g)	DE	Rango	Talla media (cm)	DE	Rango	PC media (cm)	DE	Rango
Nacimiento	RNPTMN	36	961,83	285,75	494-1490	35,19	3,5	29-41	24,94	2,78	20,2-29,5
	RNPTBN	59	1119,19	218,3	620-1491	36,23	3,6	24-42	25,91	2,1	20,5-30
	RNT	35	3299,14	455,23	2500-4500	49,26	2,15	43-52	35,19	1,62	32-39
36 semanas	RNPTMN	36	1564,86	203,69	1000-1870	40,02	2,38	35-43,5	29,87	1,33	25,7-31,5
	RNPTBN	59	2087,56	228,43	1710-2810	43,4	1,5	40-47	31,69	1,55	28-38
6 meses	RNPTMN	35	6041,71	912,02	4200-7920	62,86	3,1	55-67,1	41,82	2,47	32,5-45,5
	RNPTBN	47	7157,45	859,52	5580-9150	65,97	3,14	60-77	43,53	1,3	41-46,5
	RNT	34	7686,18	1009,89	5850-10080	67,99	2,75	62,5-75	44,23	1,7	40-47
12 meses	RNPTMN	31	7847,74	1219,93	5250-11180	71,75	3,15	65-81	44,92	1,9	39,2-49
	RNPTBN	39	8751,54	1016,71	6540-10850	73,53	2,7	67,4-78	46,12	1,16	43,3-48,8
	RNT	29	9770	1306,64	7880-13320	76,14	2,36	72,5-83	47,2	1,6	43-50
18 meses	RNPTMN	29	9236,9	1175,15	7350-11980	78,55	3,5	72-87,5	46,44	1,53	44-49,5
	RNPTBN	27	10042,22	1198,58	7250-11900	79,8	3,3	72,5-86	47,67	1,24	45-51
	RNT	17	11079,41	1406,44	8550-14250	83,66	3,6	77-92,7	48,77	1,6	46-51
24 meses	RNPTMN	32	10261,88	1501,36	6720-14280	83,65	3,86	76-92	47,15	1,73	41,5-50
	RNPTBN	42	11462,14	1299,41	8390-14250	85,43	6,11	-93,5	48,68	1,4	45,5-52,3
	RNT	31	12552,58	1404,91	9590-15800	89,13	3,54	83-101	49,58	1,8	45-52,6
36 meses	RNPTMN	30	11748	1618,28	9000-15550	90,74	4,3	84-98,1	48,11	1,9	42,5-51,5
	RNPTBN	30	13105	1490,43	9150-16000	92,71	3,3	86,4-99	49,45	1,17	47-52,5
	RNT	28	14969,29	1924,75	11230-18840	97,14	3,9	88,8-106,7	50,78	1,77	46-53,5

DE: desviación estándar PC: perímetro cefálico

Tabla 12: Puntuaciones z: peso, talla y perímetro cefálico (expresada como media \pm desviación estándar).

		RN	36 semanas	6 meses	12meses	18 meses	24 meses	36 meses
Puntuación z de peso	RNPTMN	-1,3 \pm 0,7	-2,6 \pm 0,4	-2,6 \pm 1	-2,0 \pm 1,2	-1,8 \pm 1	-1,8 \pm 1	-1,2 \pm 0,9
	RNPTBN	-0,6 \pm 0,5	-1,5 \pm 0,3	-1,5 \pm 0,9	-1,3 \pm 0,9	-1,3 \pm 1	-1,2 \pm 0,8	-0,6 \pm 0,9
	RNT	-0,3 \pm 0,9		0,2 \pm 2	-0,02 \pm 1,3	-0,04 \pm 1,3	-0,2 \pm 1	0,3 \pm 1,1
Nivel de significación (p)	RNPTMN-RNPTBN			<0,0001	<0,0001	0,007	0,037	0,015
	RNPTMN-RNT			<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	RNPTBN-RNT			<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001
		RN	36 semanas	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Puntuación z de talla	RNPTMN	-1 \pm 0,8	-2,4 \pm 0,9	-2,6 \pm 1,5	-1,5 \pm 1,4	-1,2 \pm 1,3	-1,7 \pm 1,2	-0,6 \pm 1
	RNPTBN	0,07 \pm 1	-1 \pm 0,5	-1,4 \pm 1,2	-1,04 \pm 1	-0,9 \pm 1,1	-1,5 \pm 1,7	-0,05 \pm 0,8
	RNT	0,4 \pm 0,9		1,08 \pm 1,6	0,9 \pm 1,2	1,3 \pm 1,5	0,5 \pm 1,3	0,9 \pm 1
Nivel de significación (p)	RNPTMN-RNPTBN			<0,0001	<0,0001	0,09	0,22	0,32
	RNPTMN-RNT			<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	RNPTBN-RNT			<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
		RN	36 semanas	6 meses	12meses	18 meses	24 meses	36 meses
Puntuación z de PC	RNPTMN	-0,9 \pm 0,6	-1,6 \pm 0,9	-2,3 \pm 2,2	-1,6 \pm 1,5	-1,3 \pm 1,2	-1,7 \pm 1,2	-1,5 \pm 1,6
	RNPTBN	-0,1 \pm 0,6	-0,5 \pm 0,7	-1,0 \pm 1,2	-0,8 \pm 1	-0,6 \pm 1,1	-0,7 \pm 1,2	-0,4 \pm 1
	RNT	0,50,8		0,8 \pm 1,7	0,5 \pm 1,4	0,5 \pm 1,5	0,2 \pm 1,2	0,5 \pm 1,3
Nivel de significación (p)	RNPTMN-RNPTBN			<0,0001	<0,0001	0,0074	0,0287	0,0001
	RNPTMN-RNT			<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	RNPTBN-RNT			0,0006	<0,0001	<0,0001	0,0061	0,0022

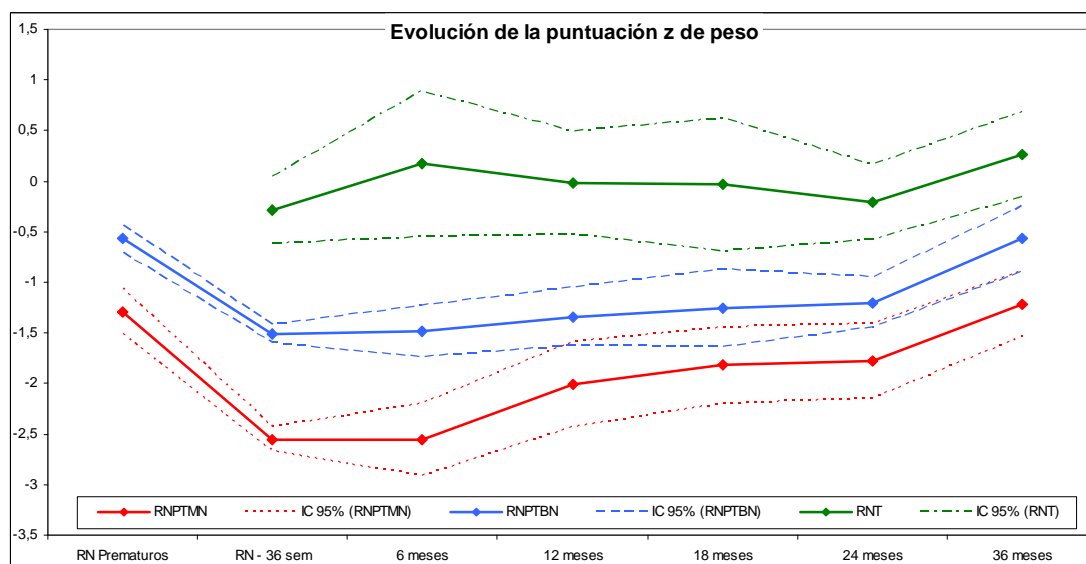
7.3.1.1. Peso

Análisis de la puntuación z de peso. Comparación entre grupos

Como podemos observar en la tabla 12, para la puntuación z de peso, los tres grupos mantienen diferencias estadísticamente significativas en cada uno de los momentos del estudio (6, 12, 18, 24 y 36 meses) a lo largo de todo el seguimiento.

En cuanto a la evolución de la puntuación z en cada uno de los grupos a lo largo de estos primeros tres años y su comparación con los otros dos a lo largo del tiempo (considerando los periodos comprendidos entre los 6-12 meses; 12-18 meses, 18-24 meses y 24-36 meses), como se observa de forma simple en la figura 13, sólo existen diferencias en la evolución de la puntuación z de peso entre los 6 y 36 meses entre los RNPTMN y los RNT, ya que el grupo de pretérminos malnutridos experimenta un aumento de la puntuación zeta significativamente superior al de los RNT ($p < 0,05$).

Figura 13: Evolución de la puntuación z de peso.



Evolución de la puntuación z de peso en cada grupo

También analizamos los cambios en la puntuación z que se produjeron dentro de cada uno de los grupos del estudio, así como en qué momento se produjeron dichos cambios. A continuación, en la tabla 13, se muestra el nivel de significación obtenido.

Tabla 13: Cambios en la puntuación z de peso dentro de cada grupo. Nivel de significación estadística

	RN/36 semanas- 6 meses	6meses- 12meses	12 meses- 18 meses	18 meses- 24 meses	24 meses- 36 meses	RN/36 semanas-36 meses	6 meses- 36 meses
RNPTMN	0,98	0,0288	0,48	0,88	0,0293	<0,0001	<0,0001
RNPTBN	0,89	0,51	0,73	0,83	0,0099	<0,0001	0,0001
RNT	0,066	0,46	0,95	0,56	0,076	0,0379	0,74

7.3.1.2. Talla

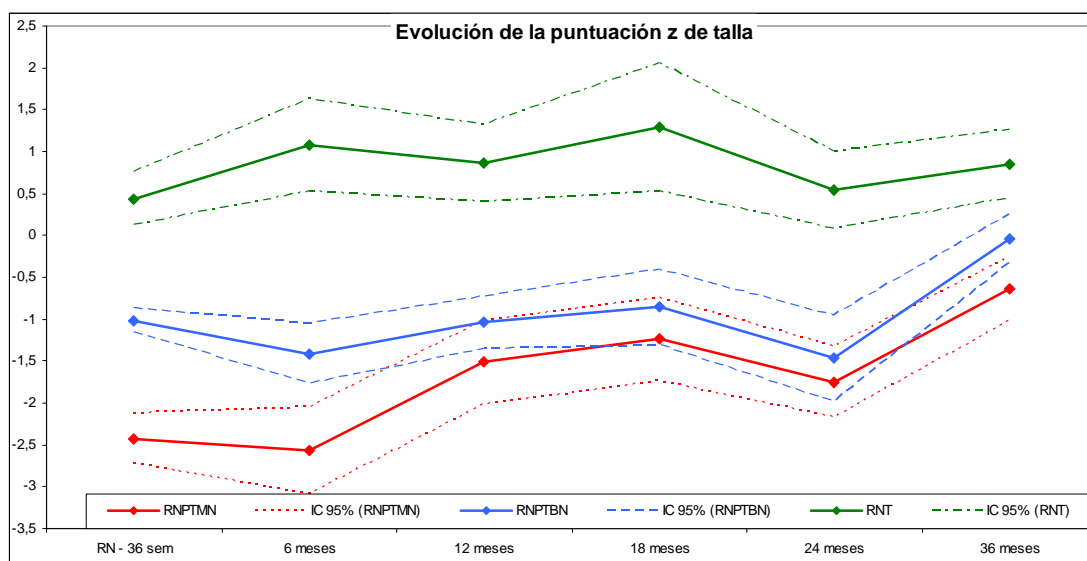
Evolución de la puntuación z de talla. Comparación entre grupos

En cuanto a la puntuación z de talla en cada uno de los momentos del estudio, los dos grupos de prematuros mostraron diferencias a los 6 y 12 meses, no encontrándose diferencias entre ambos con posterioridad (tabla 12 y figura 14). Los prematuros y los términos mostraron diferencias en todos los puntos analizados.

En cuanto a la evolución de la puntuación z en cada uno de los grupos a lo largo de estos primeros tres años y su comparación con los otros dos a lo largo del mismo periodo (considerando los periodos comprendidos entre los 6-12 meses; 12-18 meses, 18-24 meses y 24-36 meses), se encuentran diferencias significativas entre el grupo de prematuros y términos entre los 6 y los 36 meses (aumento de la puntuación z de los pretérminos con respecto a los términos, $p < 0,05$). En cuanto al análisis específico por periodos, los RNPTMN se comportaron de forma diferente a los RNT entre los 6 y los 12 meses, con aumento de la puntuación z en los pretérminos ($p < 0,05$), y los RNPTBN de forma diferente

a los RNT en dos periodos: RN/36 semanas-6 meses-(disminución de la puntuación z en los pretérminos con respecto a los término ($p<0,05$)) y 24-36 meses – aumento de la puntuación z en los pretérminos respecto a los término- ($p<0,05$)) El comportamiento de los niños prematuros fueran bien nutridos o mal nutridos a lo largo del tiempo fue similar.

Figura 14: Evolución de la puntuación z de talla.



Evolución de la puntuación z de talla en cada grupo

También analizamos si se produjeron cambios en la puntuación z de talla dentro de cada uno de los grupos, así como en qué momento se produjeron dichos cambios. En la tabla 14 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 14: Cambios en la puntuación z de talla dentro de cada grupo. Nivel de significación estadística.

	RN/36 semanas- 6 meses	6meses- 12 meses	12 meses- 18 meses	18 meses- 24 meses	24 meses- 36 meses	RN/36semanas- 36 meses	6 meses-36 meses
RNPTMN	0,62	0,0003	0,37	0,093	0,0003	<0,0001	<0,0001
RNPTBN	0,088	0,146	0,53	0,036	<0,0001	0,0003	<0,0001
RNT	0,0265	0,47	0,24	0,0363	0,31	0,17	0,17

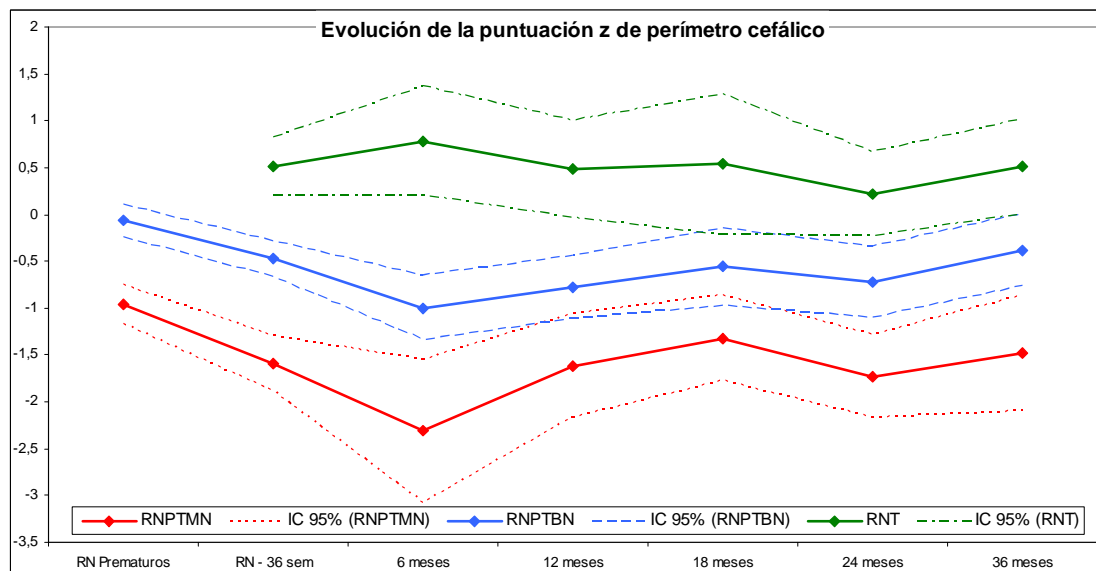
7.3.1.3. Perímetro cefálico

Evolución de la puntuación z del perímetro cefálico. Comparación entre grupos

La puntuación z del perímetro cefálico mostró diferencias significativas entre los tres grupos en todos los momentos estudiados (tabla 12 y figura 15).

En cuanto a la evolución seguida por cada uno de los grupos a lo largo de estos primeros tres años y su comparación con los otros dos grupos en este periodo, no se observaron diferencias entre ninguno de los grupos.

Figura 15: Evolución de la puntuación z de perímetro cefálico.



Evolución de la puntuación z de perímetro cefálico en cada grupo

A continuación se muestra el nivel de significación estadística al analizar los cambios en la puntuación z de perímetro cefálico que se produjeron dentro de cada grupo, y el momento en que se produjeron dichos cambios (tabla 15). En los recién nacidos término no se produjo ningún cambio en la puntuación z de perímetro cefálico en los tres primeros años de vida, mientras que en ambos grupos de prematuros se observa un aumento de puntuación z entre los seis y los 36 meses de vida, si bien no se produjo un aumento de puntuación z con respecto a la del alta. Ambos grupos de prematuros experimentaron una

disminución significativa en la puntuación z de perímetro cefálico desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad posmenstrual, que en el caso de los prematuros mal nutridos se prolongó también hasta los 6 meses.

Tabla 15: Cambios en la puntuación z de perímetro cefálico dentro de cada grupo.

	RN/36 semanas- 6 meses	6meses- 12 meses	12 meses- 18 meses	18 meses- 24 meses	24 meses- 36 meses	6meses-36 meses	RN/36semanas - 36 meses
RNPTM N	0,019	0,028	0,38	0,23	0,45	0,0097	0,72
RNPTBN	0,039	0,42	0,51	0,61	0,26	0,039	0,73
RNT	0,41	0,36	0,89	0,41	0,39	0,39	0,97

Investigamos también la influencia del sexo en los valores antropométricos, no observándose diferencias en cuanto al sexo en nuestra población.

7.3.1.4. Pacientes con puntuación z por debajo de -2 a los 24 meses de edad corregida

Analizamos el porcentaje de pacientes pretérmino que se encontraban por debajo de una puntuación z inferior a menos 2 a los 24 meses de edad corregida; los resultados se muestran en la tabla 16. El porcentaje de niños que permanecían con puntuaciones z de peso y talla inferiores a -2 a los 24 meses era significativamente superior entre los pretérminos malnutridos, mientras que no existía diferencia estadística entre los dos grupos en cuanto al porcentaje de niños con puntuación z de perímetro cefálico inferior a -2.

Tabla 16: Porcentaje de pacientes con puntuación z por debajo de 2 a los 2 años.

	Peso	Talla	Perímetro cefálico
RNPTMN	43,8 %	46,9%	34,4%
RNPTBN	11,9%	21,4%	21,4%
Nivel de significación (p)	0,003	0,026	0,292

7.3.2. Perímetro braquial

A continuación se muestran los resultados obtenidos en las medidas de pliegues cutáneos, así como la existencia o no de diferencias significativas entre los grupos en cada uno de los momentos del estudio.

Tabla 17: Perímetro braquial (cm). Todas las medidas se expresan como media \pm desviación estándar

	36 semanas	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	4,9 \pm 7	12,8 \pm 1,3	14 \pm 1,3	14,6 \pm 1,3	13,02 \pm 5,1	15,2 \pm 0,9
RNPTBN	5 \pm 4,4	13,7 \pm 3,1	13,9 \pm 3,3	14,3 \pm 4,2	12,6 \pm 6,6	16,3 \pm 1,1
RNT		14,5 \pm 1,1	14,9 \pm 3,2	15,3 \pm 1,3	15,9 \pm 3,2	16,9 \pm 1,4
RNPTMN-RNPTBN		<0,0001	0,0005	0,081	0,0123	0,0116
RNPTMN-RNT		<0,0001	0,1165	0,2	0,0002	<0,0001
RNPTBN-RNT		0,5	0,03	0,798	0,185	0,18

7.3.3. Pliegues cutáneos

A continuación se muestran los resultados obtenidos en las medidas de pliegues cutáneos.

Todas las medidas ests expresadas en milímetros, salvo la relación entre el pliegue subescapular y tricipital (sin unidad). Los datos reflejados en todos los casos muestran la media y la desviación estándar (media \pm desviación estándar).

7.3.3.1. bicipital

Tabla 18: Pliegue bicipital (mm).

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	5,7 \pm 1,3	5,1 \pm 1,3	4,9 \pm 1,1	5,2 \pm 1,1	4,8 \pm 0,9
RNPTBN	6,1 \pm 1,2	5,7 \pm 1,6	5,5 \pm 1,4	5,5 \pm 1	5,4 \pm 1,3
RNT	6,8 \pm 1,7	5,8 \pm 1,6	5,6 \pm 1,6	5,8 \pm 1,5	5,7 \pm 1,3

7.3.3.2. tricipital

Tabla 19: Pliegue tricipital (mm).

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	6,8 \pm 1,4	6,5 \pm 1,4	6,8 \pm 1,1	7,4 \pm 1,4	6,9 \pm 1,4
RNPTBN	7,7 \pm 1,7	7,4 \pm 1,7	7 \pm 1,4	7,7 \pm 1,6	7,7 \pm 1,4
RNT	7,9 \pm 1,9	7,9 \pm 2,5	6,3 \pm 1,5	8,2 \pm 1,8	8,6 \pm 1,9

7.3.3.3. subescapular

Tabla 20: Pliegue subescapular (mm).

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	5,9 \pm 1,2	5,5 \pm 1,1	5,2 \pm 1	5,2 \pm 1	4,9 \pm 0,9
RNPTBN	6,8 \pm 1,4	6,2 \pm 1,2	6,2 \pm 1,3	5,7 \pm 1,1	5,7 \pm 1,3
RNT	7,1 \pm 1,5	6,8 \pm 1,3	6,3 \pm 1,7	6,3 \pm 1,4	6,2 \pm 1,4

7.3.3.4. suprailíaco

Tabla 21: Pliegue suprailíaco (mm).

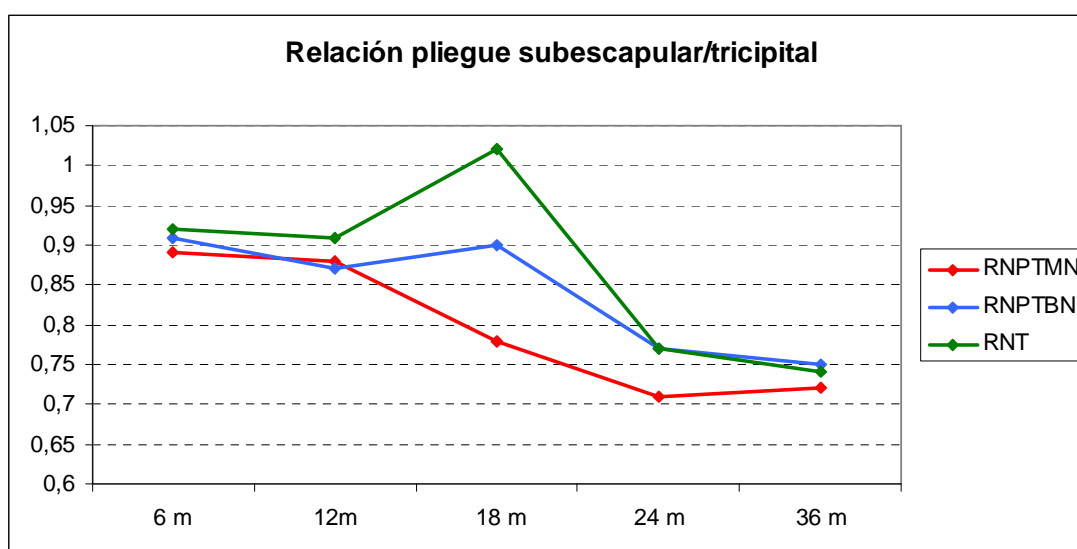
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	6,6 \pm 1,8	6 \pm 1,8	5,9 \pm 2	6 \pm 1,6	5,8 \pm 1,9
RNPTBN	7,2 \pm 1,8	6 \pm 1,7	6,6 \pm 2	6,2 \pm 1,6	6,7 \pm 1,9
RNT	7,1 \pm 1,8	6,3 \pm 1,9	5,2 \pm 1,2	6,4 \pm 1,7	5,9 \pm 1,9

7.3.3.5. relación pliegue tricipital/subescapular

Tabla 22: Relación pliegue subescapular/tricipital.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	0,9±0,18	0,9±0,19	0,8±0,13	0,7±0,12	0,7±0,14
RNPTBN	0,9±0,22	0,9±0,21	0,9±0,19	0,8±0,18	0,8±0,18
RNT	0,9±0,21	0,9±0,24	1±0,26	0,8±0,13	0,8±0,18
RNPTMN-RNPTBN	0,58	0,76	0,01	0,25	0,64
RNPTMN-RNT	0,4	0,54	<0,0001	0,22	0,7
RNPTBN-RNT	0,31	0,35	0,041	0,92	0,9

Figura 15: Relación pliegue subescapular/tricipital.



7.4. COMPOSICIÓN CORPORAL

7.4.1. Densitometría

7.4.1.1. Masa grasa.

Los resultados obtenidos se han expresado en gramos, y se muestran en la tabla 23 y en la figura 16.

Los RNPTMN tienen valores significativamente inferiores de masa grasa que los RNTBN y los RNT a lo largo de toda la evolución. Los RNPTBN se mantienen por debajo de los RNT hasta los 18 meses, en que ambos grupos no muestran diferencias, aunque a los 36 meses se muestran de nuevo diferentes.

El nivel de significación de los cambios en la cantidad de masa grasa observados dentro de cada grupo, así como el momento en que se produjeron dichos cambios, se muestran en la tabla 24: en todos los grupos se produce un aumento en la cantidad total de masa grasa entre los 6 y los 36 meses. Analizando los periodos en que ocurre, en los RNPTMN se observa un aumento significativo de masa magra entre los 6 y los 12 meses, y de nuevo en todos los grupos entre los 6 y los 18 meses, y entre los 18 y los 36 meses.

En cuanto a la comparación de la evolución de la masa grasa entre los tres grupos a lo largo de los tres primeros años de vida, no se demostraron diferencias significativas.

Tabla 23: Masa grasa obtenida mediante densitometría (gramos). Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	1047 \pm 489	1488 \pm 568	1684 \pm 505	1840 \pm 470	2202 \pm 516
RNPTBN	1630 \pm 581	1911 \pm 635	2244 \pm 742	2480 \pm 637	2782 \pm 784
RNT	2121 \pm 608	2436 \pm 857	2666 \pm 827	2758 \pm 826	3467 \pm 1087
RNPTMN-RNPTBN	0,0003	0,011	0,004	0,001	0,004
RNPTMN-RNT	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,001	<0,0001
RNPTBN-RNT	0,003	0,003	0,06	0,17	0,0009

Figura 16: Masa grasa obtenida por densitometría.

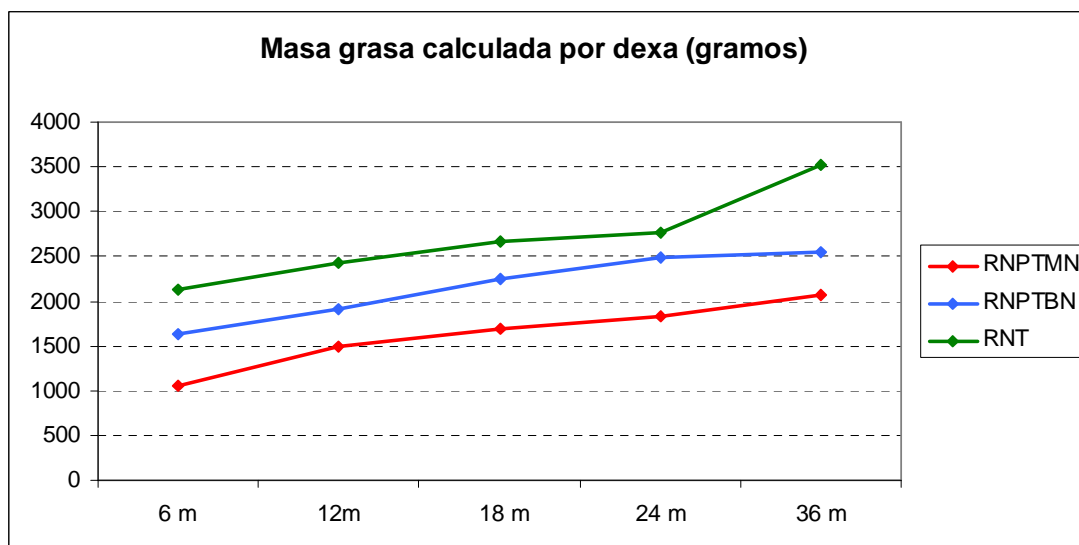


Tabla 24: Análisis de los cambios en la cantidad de masa grasa en gramos dentro de cada grupo a lo largo del tiempo.

	RNPTMN	RNPTBN	RNT
6-12 meses	0,0099	0,069	0,088
12-18 meses	0,2778	0,069	0,297
18-24 meses	0,4097	0,2487	0,684
24-36 meses	0,0566	0,1480	0,0004
6-18 meses	0,0004	0,0006	0,0115
18-36 meses	0,0060	0,0103	0,0004
6-36 meses	<0,0001	<0,0001	<0,0001

También analizamos las diferencias en el incremento mensual de masa grasa producido entre dos momentos sucesivos del estudio en los distintos grupos (tabla 25). Para minimizar la influencia del peso, corregimos la ganancia de masa grasa por la media de masa grasa entre un momento y otro. Así, el incremento en cada periodo (a-b) se calculó como:

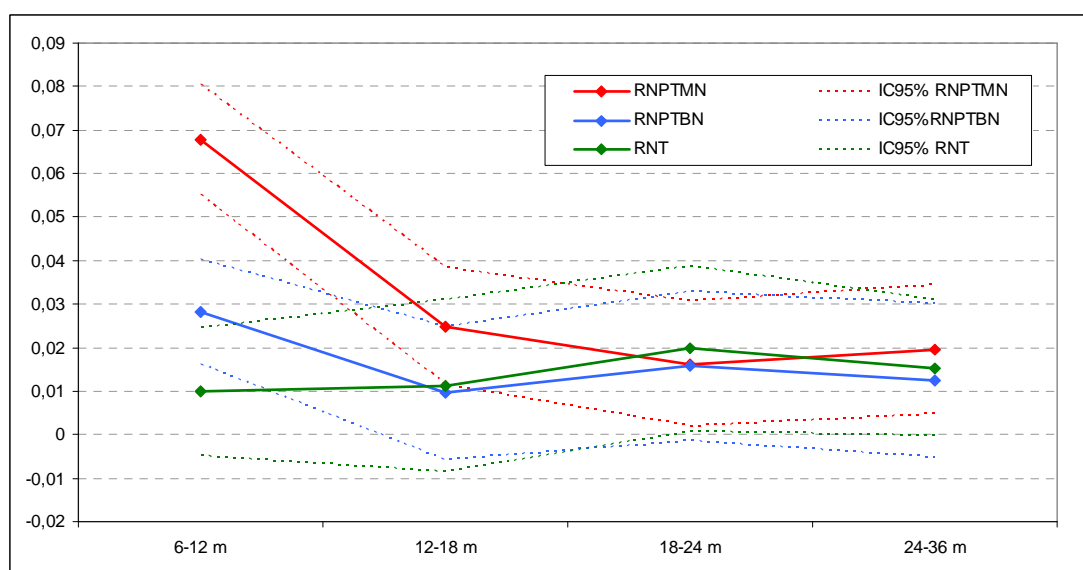
$$\text{Incremento_de_masa_grasa_b-a} = \frac{\frac{\text{Masa_grasa_b(g)} - \text{Masa_grasa_a(g)}}{\text{tiempo_entre_a_y_b(meses)}}}{\text{media_de_masa_grasa_a_b}}$$

Como se observa en la tabla 25, el grupo de pacientes pretérmino malnutridos tuvo un incremento mayor de masa grasa entre los 6 y los 12 meses de edad corregida que el grupo de pretérminos bien nutridos y que el grupo de términos.

Tabla 25: Incremento de masa grasa mes.

	6-12 meses	12-18 meses	18-24 meses	24-36 meses
RNPTMN	0,065 ± 0,06	0,025 ± 0,04	0,016 ± 0,04	0,016 ± 0,04
RNPTBN	0,028 ± 0,04	0,01 ± 0,03	0,02 ± 0,02	0,012 ± 0,02
RNT	0,01 ± 0,03	0,011 ± 0,02	0,02 ± 0,03	0,02 ± 0,01
RNPTMN-RNPTBN	<0,0001	0,138	0,963	0,537
RNPTMN-RNT	<0,0001	0,261	0,774	0,7
RNPTBN-RNT	0,056	0,894	0,76	0,8

Figura 17: Incremento de masa grasa /mes



7.4.1.2. Porcentaje de masa grasa

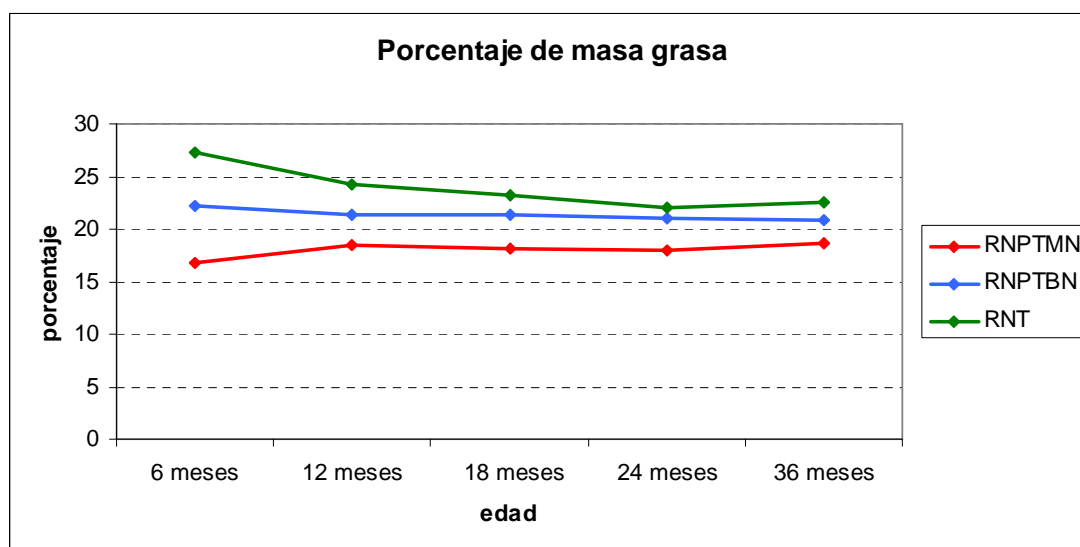
Se compararon los porcentajes de masa grasa de cada uno de los grupos en cada momento del estudio (tabla 26 y figura 18). A los seis y doce meses existían diferencias significativas entre todos los grupos. Además los RNPTMN presentaron a lo largo de todo

el seguimiento porcentajes de masa grasa significativamente menores que los niños a término. El porcentaje de masa grasa en los RNPTBN y los RNT no muestra diferencias a partir de los 18 meses, y entre los dos grupos de prematuros no se encontraron diferencias a los 36 meses.

Tabla 26: Porcentaje de masa grasa (densitometría).
Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	16,7 \pm 6,1	18,6 \pm 4,8	18,1 \pm 3,8	17,9 \pm 3,5	18,6 \pm 3,6
RNPTBN	22,3 \pm 6	21,4 \pm 5,3	21,4 \pm 5,6	21,1 \pm 4	20,9 \pm 4,1
RNT	27,2 \pm 5	24,3 \pm 5,4	23,2 \pm 5,7	22,1 \pm 4,8	22,5 \pm 4,4
RNPTMN-RNPTBN	<0,0001	0,019	0,021	0,032	0,127
RNPTMN-RNT	<0,0001	<0,0001	0,016	0,003	0,005
RNPTBN-RNT	<0,0001	0,026	0,26	0,47	0,27

Figura 18: Porcentaje de masa grasa (dexa).



Si analizamos ahora las diferencias en cuanto a la evolución del porcentaje de masa grasa entre los tres grupos durante todo el seguimiento (efectuado mediante el análisis de la evolución del porcentaje de masa grasa mediante modelos mixtos), sólo se encontraron diferencias significativas entre los pacientes recién nacidos pretérminos malnutridos y los recién nacidos término entre los 6 y 36 meses, con $p < 0,05$. La estimación de variación del

porcentaje de masa grasa para los términos fue de -4,72 (intervalo de confianza del 95% de -7,38 a -2,06), y en los pretérminos mal nutridos de 1,91 (intervalo de confianza del 95% del incremento de -0,66 a 4,48).

A continuación analizamos cuál era la evolución a lo largo del tiempo del porcentaje de masa grasa de forma individual en cada grupo, es decir, si el porcentaje de masa grasa variaba dentro de cada grupo entre los 6 meses y los tres años de edad, así como en qué momento se producía esta variación (tabla 27). Encontramos que únicamente existía variación significativa en el grupo de términos entre los 6 y los 12 meses, lo que a su vez se reflejaba en la variación entre los 6-18 meses y en el global, 6-36 meses, no pudiéndose demostrar diferencias en el porcentaje de masa grasa de los prematuros en ningún momento de los tres primeros años de vida.

Tabla 27: Niveles de significación del análisis de la evolución del porcentaje de masa grasa dentro de cada grupo a lo largo del tiempo.

	RNPTMN	RNPTBN	RNT
6-12 meses	0,14	0,44	0,029
12-18 meses	0,73	0,99	0,5
18-24 meses	0,90	0,82	0,49
24-36 meses	0,60	0,90	0,78
6-18 meses	0,295	0,50	0,0118
18-36 meses	0,69	0,73	0,6516
6-36 meses	0,145	0,30	0,0005

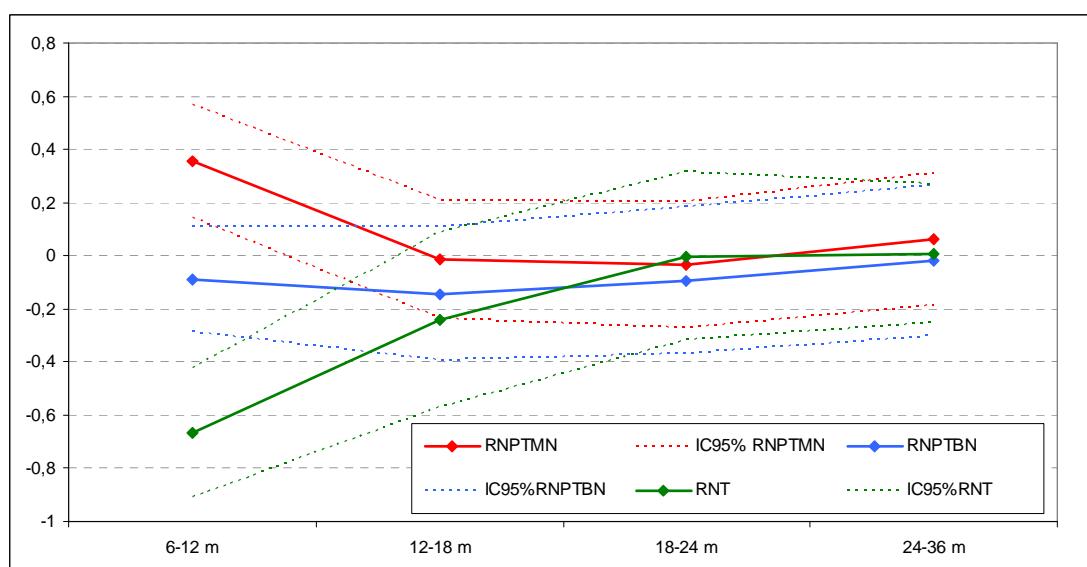
Incremento del porcentaje de masa grasa (tabla 28 y figura 19)

Cabe destacar la evolución diferente de los tres grupos en el periodo comprendido entre los 6 y los 12 meses, con una disminución del porcentaje de masa grasa en los términos, un aumento en los pretérminos malnutridos, mientras que los pretérminos bien nutridos, mantienen un porcentaje de masa grasa similar. Con posterioridad a los 12 meses, no observamos diferencias entre los grupos.

Tabla 28: Incremento del porcentaje de masa grasa.

	6-12 meses	12-18 meses	18-24 meses	24-36 meses
RNPTMN	0,35±0,8	-0,02±0,6	-0,03±0,6	0,06±0,2
RNPTBN	-0,09±0,8	-0,14±0,5	-0,09±0,2	-0,02±0,3
RNT	-0,67±0,8	-0,24±0,3	-0,003±0,5	0,01±0,2
RNPTMN-RNPTBN	0,0027	0,44	0,73	0,67
RNPTMN-RNT	<0,0001	0,26	0,88	0,77
RNPTBN-RNT	0,0004	0,64	0,67	0,88

Figura 19: Incremento del porcentaje de masa grasa (densitometría).



7.4.1.3. Índice de masa grasa

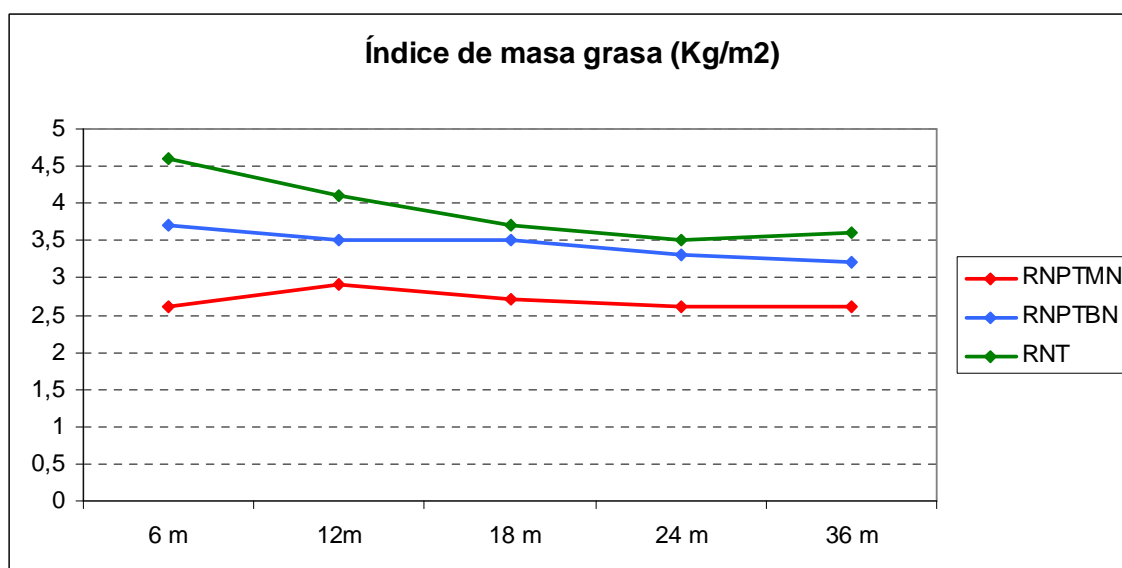
Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 29 y figura 20.

Los RNPTMN mostraron un índice de masa grasa significativamente inferior al de los términos y pretérminos bien nutridos en todos los momentos del estudio. Por el contrario, el índice de masa grasa de los RNPTBN no se diferencia del de los RNT a partir de los 18 meses.

Tabla 29: Índice de masa grasa (Kg/m²). Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	2,6 \pm 0,1	2,9 \pm 0,1	2,7 \pm 0,1	2,6 \pm 0,1	2,6 \pm 0,1
RNPTBN	3,7 \pm 0,1	3,5 \pm 0,1	3,5 \pm 0,1	3,3 \pm 0,1	3,2 \pm 0,1
RNT	4,6 \pm 0,1	4,1 \pm 0,1	3,7 \pm 0,1	3,5 \pm 0,1	3,6 \pm 0,1
RNPTMN-RNPTBN	<0,0001	0,0063	0,011	0,019	0,049
RNPTMN-RNT	<0,0001	<0,0001	0,001	0,003	0,0006
RNPTBN-RNT	0,0006	0,019	0,39	0,59	0,19

Figura 20: Índice de masa grasa (Kg/m²). Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar.



Si analizamos ahora las diferencias en cuanto a los cambios en el índice de masa grasa entre los tres grupos durante todo el seguimiento (efectuado mediante el análisis de modelos mixtos), sólo se encontraron diferencias significativas entre los recién nacidos pretérmino malnutridos y recién nacidos término entre los 6 y 36 meses ($p < 0,05$). La estimación de ganancia en el índice de masa grasa para los términos es de -0,093 (intervalo de confianza del 95% de -0,039 a -0,1479), y en los pretérminos mal nutridos de 0,005 (intervalo de confianza del 95% del incremento de +0,05766 a -0,0467).

A continuación analizamos cuál era la evolución a lo largo del tiempo del índice de masa grasa de forma individual en cada grupo, es decir, si el índice de masa grasa variaba durante los tres primeros años en cada grupo y en qué momento se producía esta variación (tabla 30). Encontramos que únicamente existía variación significativa en el grupo de recién nacidos término entre los 6 y los 18 meses, no pudiendo demostrar diferencias en el

índice de masa grasa de los prematuros en ningún momento de los tres primeros años de vida.

Tabla 30: Niveles de significación de la evolución del índice de masa grasa dentro de cada grupo a lo largo del tiempo.

	RNPTMN	RNPTBN	RNT
6-12meses	0,29	0,41	0,126
12-18 meses	0,61	0,79	0,227
18-24 meses	0,70	0,60	0,395
24-36 meses	0,92	0,82	0,575
6-18 meses	0,618	0,33	0,011
18-36 meses	0,77	0,46	0,7186
6-36 meses	0,8411	0,07	0,0008

7.4.1.4. Masa libre de grasa

La masa libre de grasa se estimó de forma indirecta mediante la fórmula: Masa libre de grasa= peso- masa grasa.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 31 y en la figura 21.

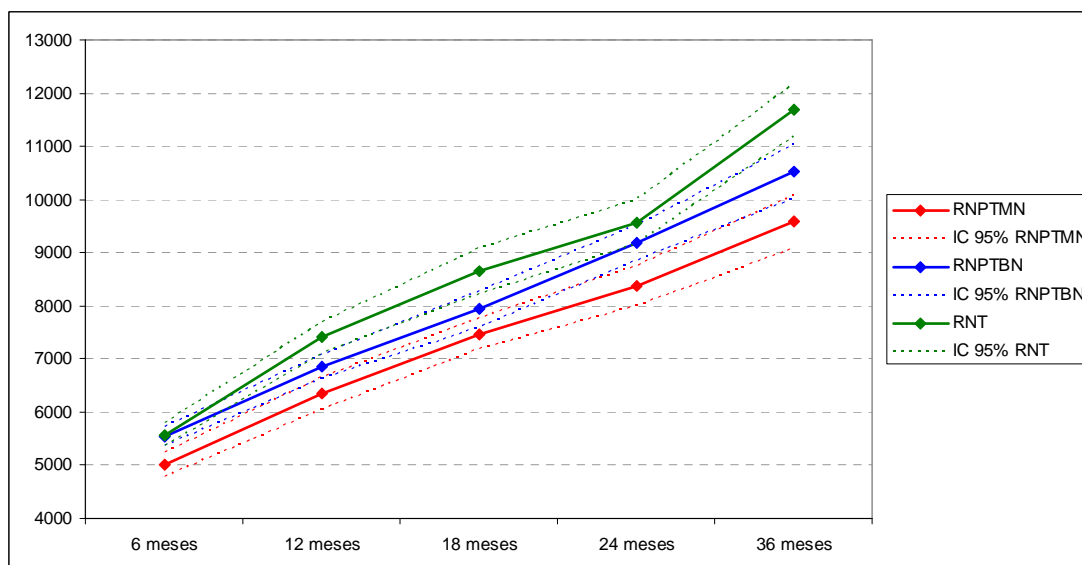
Los prematuros malnutridos mostraron una menor masa libre de grasa con respecto a los términos en todos los puntos del análisis. En cuanto a su comparación con los pretérminos bien nutridos también es diferente en todos los puntos, salvo a los 18 meses en que no se pueden demostrar diferencias, aunque con $p=0,05$.

Los RNPTBN son también distintos de los términos salvo a los 6 y 24 meses.

Tabla 31: Masa libre de grasa (gramos). Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar.

	6 m	12m	18 m	24 m	36 m
RNPTMN	5003 \pm 624	6360 \pm 824	7474 \pm 732	8371 \pm 895	9582 \pm 1219
RNPTBN	5551 \pm 550	6849 \pm 679	7943 \pm 768	9174 \pm 746	10517 \pm 1076
RNT	5571 \pm 564	7402 \pm 713	8651 \pm 787	9568 \pm 961	11674 \pm 1194
RNPTMN-RNPTBN	0,0051	0,0158	0,0504	0,0009	0,0002
RNPTMN-RNT	0,0075	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
RNPTBN-RNT	0,9189	0,0104	0,0106	0,1101	<0,0001

Figura 21: Masa libre de grasa (gramos).



7.4.1.5. Índice de masa libre de grasa

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 32 y la figura 22.

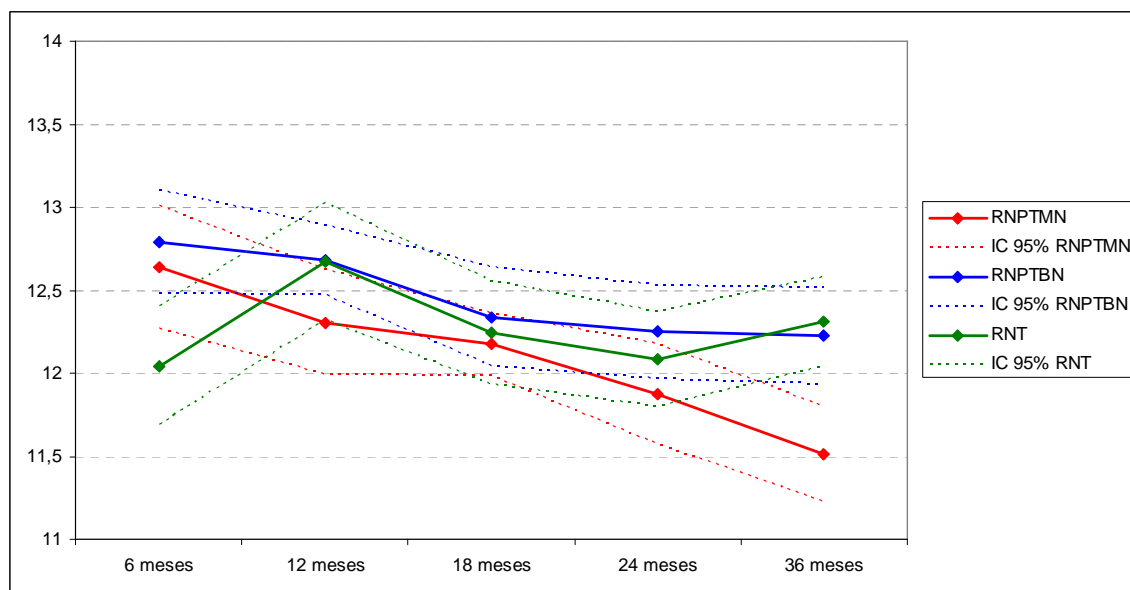
Los RNPTMN mostraron un índice de masa libre de grasa mayor que los RNT a los 6 meses, y menor que éstos a los 36 meses de edad.

Los RNPTBN mostraron un índice de masa libre de grasa mayor que los RNT a los 6 meses.

Tabla 32: Índice de masa libre de grasa (kg/m²). Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar

	6 m	12m	18 m	24 m	36 m
RNPTMN	12,6 \pm 1	12,3 \pm 0,1	12,2 \pm 0,1	11,9 \pm 0,1	11,5 \pm 0,1
RNPTBN	12,8 \pm 1	12,7 \pm 0,1	12,3 \pm 0,1	12,2 \pm 0,1	12,2 \pm 0,1
RNT	12 \pm 1	12,7 \pm 0,1	12,2 \pm 0,1	12,1 \pm 0,1	12,3 \pm 0,1
RNPTMN-RNPTBN	0,4086	0,0458	0,466	0,0993	0,0022
RNPTMN-RNT	0,0029	0,0757	0,7847	0,3466	0,0003
RNPTBN-RNT	<0,0001	0,9626	0,7141	0,4802	0,7045

Figura 22: Índice de masa libre de grasa (kg/m²)



7.4.1.6. Densidad mineral ósea

Los resultados obtenidos en cuanto a densidad mineral ósea se resumen en la tabla 33 y en la figura 23. La densidad mineral ósea se incrementó paulatinamente con la edad, reflejando así una mayor mineralización por centímetro cuadrado de masa ósea. Se demostraron diferencias estadísticamente significativas en tres de los momentos analizados: 6, 12 y 36 meses entre el grupo de prematuros (ya fueran malnutridos o bien nutridos) y los niños a término. Los dos grupos de prematuros no mostraron diferencias en cuanto a la densidad mineral ósea en ninguno de los tiempos.

En cuanto a la comparación de la evolución de la densidad mineral ósea en los tres grupos a lo largo de los tres años de seguimiento, ésta se comportó en los tres casos de forma similar.

Al analizar, ya dentro de cada grupo, en qué momentos se producía un aumento significativo de la densidad mineral ósea, se encontró que esta adquisición es mayor para ambos grupos de prematuros en el primer periodo del estudio, es decir, entre los 6 y los 18

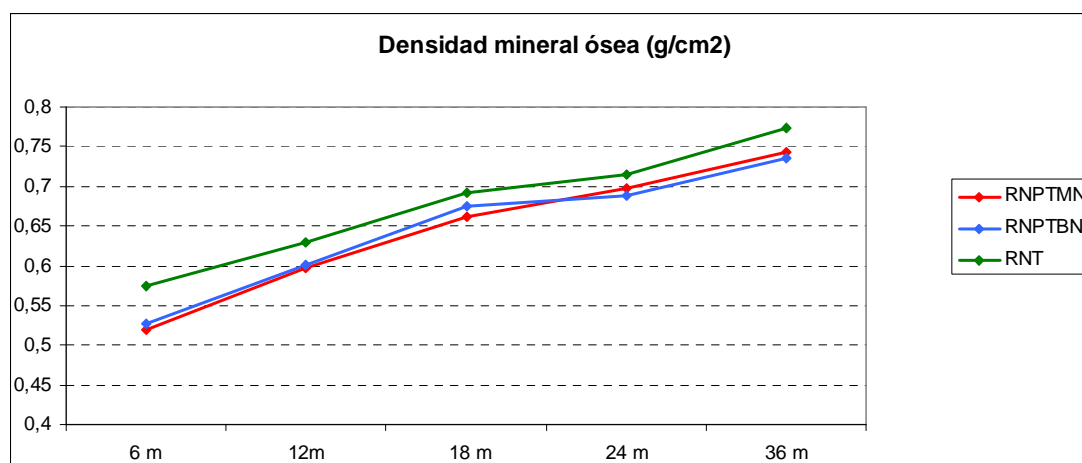
meses, con respecto a la última parte del mismo (18-36 meses). Así, en el grupo de RNPTMN se produjo un incremento entre los 6-18 meses de +0,14, frente al incremento de +0,08 en el periodo de tiempo comprendido entre los 18-36 meses. En el grupo de RNPTBN, este incremento fue de un +0,15 en el primer periodo frente a +0,06 en el segundo.

En el grupo de RNT, por el contrario, no se produjeron estas diferencias en el incremento de densidad mineral ósea.

Tabla 33: Densidad mineral ósea (g/cm²). Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	0,52 \pm 0,05	0,6 \pm 0,04	0,66 \pm 0,1	0,7 \pm 0,04	0,74 \pm 0,04
RNPTBN	0,53 \pm 0,04	0,6 \pm 0,04	0,68 \pm 0,04	0,7 \pm 0,04	0,74 \pm 0,04
RNT	0,57 \pm 0,05	0,63 \pm 0,04	0,69 \pm 0,05	0,71 \pm 0,04	0,77 \pm 0,05
RNPTMN-RNPTBN	0,72	0,75	0,38	0,53	0,57
RNPTMN-RNT	<0,0001	0,02	0,07	0,24	0,035
RNPTBN-RNT	0,0001	0,03	0,32	0,08	0,01

Figura 23: Densidad mineral ósea (g/cm²).



7.4.1.7. Contenido mineral óseo (CMO)

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 34 y 35, así como en la figura 24.

El contenido mineral óseo se incrementó progresivamente con la edad. En cuanto al análisis estadístico de los datos, los dos grupos de prematuros mostraron un CMO menor que el de los términos en todos los puntos analizados (únicamente no es significativa a los 18 meses entre los RNPTBN y los RNT, lo que puede deberse al escaso número de sujetos analizados en dicho momento).

Los dos grupos de prematuros no mostraron diferencias significativas en cuanto al CMO a los 6 y a los 12 meses de edad corregida, siendo el CMO de los niños RNPTBN superior al de los malnutridos con posterioridad.

En cuanto a la existencia de diferencias en la evolución del CMO de los tres grupos a lo largo del seguimiento, sólo se observan diferencias significativas ($p < 0,05$) entre RNPTMN y RNT en el periodo de tiempo comprendido entre los 24 y los 36 meses: mayor ganancia de CMO en los RNT, con un estimador en RNPTMN de + 83,93g y en los RNT de +143,40g.

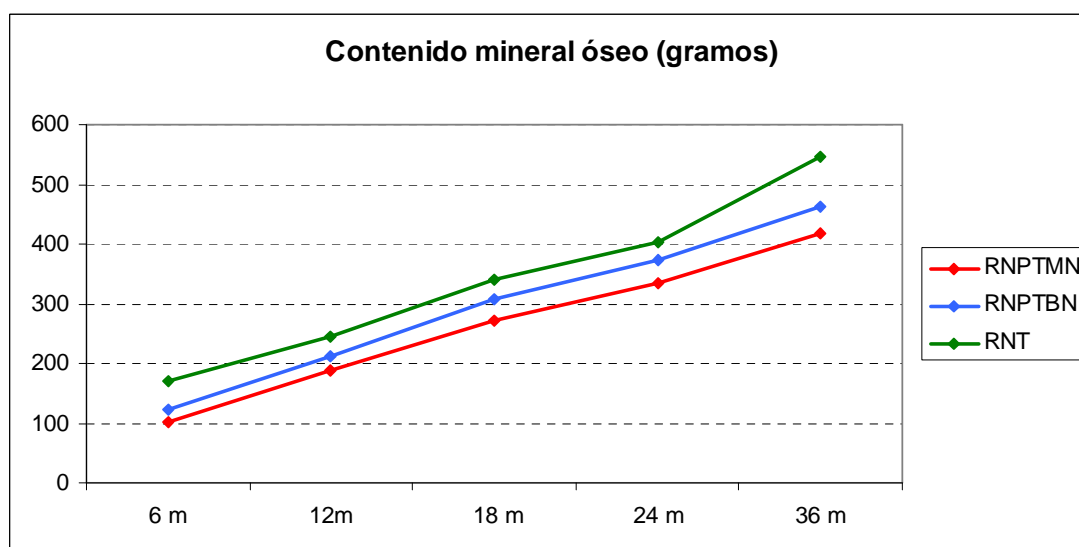
Tabla 34: Contenido mineral óseo (CMO) en gramos. N representa el número de sujetos estudiados. Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar

		RNPTMN	RNPTBN	RNT
6 meses	N	32	41	29
	CMO (gramos)	103 \pm 29	123 \pm 30	170 \pm 41
12 meses	N	31	37	25
	CMO (gramos)	190 \pm 44	211 \pm 41	244 \pm 46
18 meses	N	26	23	15
	CMO (gramos)	273 \pm 52	307 \pm 54	340 \pm 55
24 meses	N	25	22	23
	CMO (gramos)	333 \pm 53	373 \pm 55	404 \pm 73
36 meses	N	26	21	25
	CMO (gramos)	417 \pm 67	464 \pm 65	547 \pm 90

Tabla 35: Comparación CMO entre grupos en todos los puntos del estudio.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN-RNPTBN	0,1003	0,098	0,02	0,011	0,002
RNPTMN-RNT	<0,0001	0,002	0,0001	<0,0001	<0,0001
RNPTBN-RNT	0,0003	0,017	0,065	0,047	<0,0001

Figura 24: contenido mineral óseo (gramos)



7.4.1.8. Relación CMO/Masa magra a partir de agua corporal total

Todos los grupos experimentaron un incremento de la relación CMO/ masa magra en los tres primeros años de vida. Las diferencias entre los tres grupos en los distintos momentos del estudio se encuentran reflejadas en la tabla 36: no se demostraron diferencias en ningún momento entre los pretérminos. En cuanto a la comparación con los RNT, los bien nutridos sólo se muestran diferentes a los 6 meses, mientras que los RNPTMN son distintos de los RNT a los 6,12 y 36 meses.

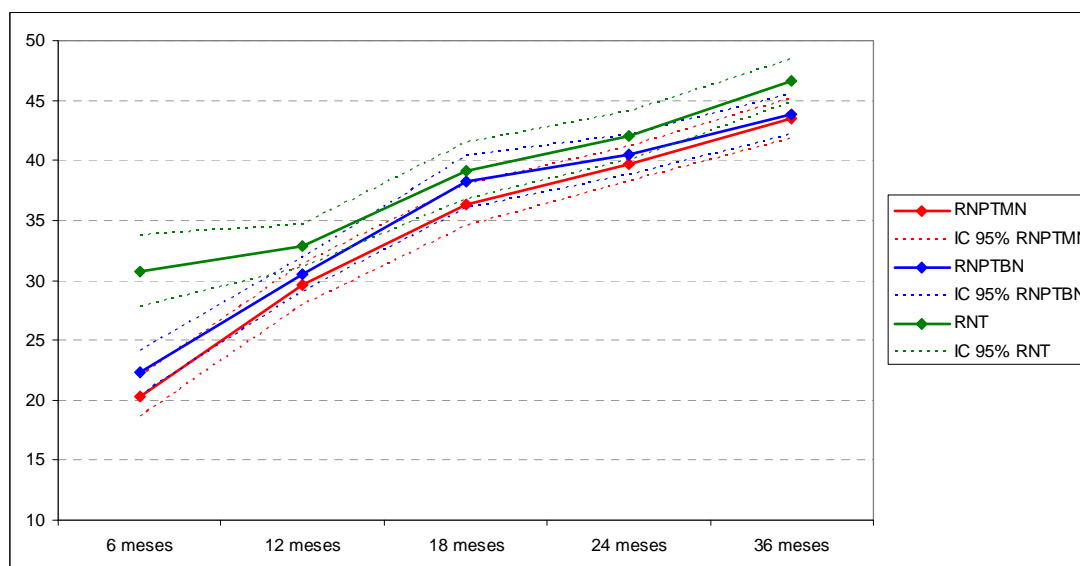
Si analizamos ahora la evolución de la relación CMO/masa magra en los distintos grupos a lo largo de cada periodo estudiado sólo se observaron diferencias significativas en

el periodo 6-12 meses, en el que el incremento de los RNPT fue superior al de los RNT (estimador: en malnutridos +9,34, en RNPTBN +8,20, en RNT +2,09).

Tabla 36: Relación contenido mineral óseo/masa magra. Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar

	6 m	12m	18 m	24 m	36 m
RNPTMN	20,32 \pm 4,7	29,66 \pm 4,8	36,29 \pm 4,3	39,69 \pm 3,6	43,5 \pm 4,2
RNPTBN	22,28 \pm 5,8	30,48 \pm 4,2	38,22 \pm 4,9	40,48 \pm 3,8	43,81 \pm 3,6
RNT	30,74 \pm 7,8	32,83 \pm 4,4	39,13 \pm 4,2	42,05 \pm 4,7	46,68 \pm 4,2
RNPTMN-RNPTBN	0,0866	0,4912	0,168	0,5752	0,8258
RNPTMN-RNT	<0,0001	0,0151	0,0702	0,0924	0,0208
RNPTBN-RNT	<0,0001	0,0619	0,5739	0,2787	0,0514

Figura 25: Relación CMO/MM obtenida mediante agua corporal total.



7.4.2. Impedanciometría

Se determinó el agua corporal total y, a partir de esta, el contenido de masa libre de grasas como se ha detallado en el apartado de “pacientes y métodos”.

7.4.2.1. Agua corporal tota (ACT)

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 37 y figura 26.

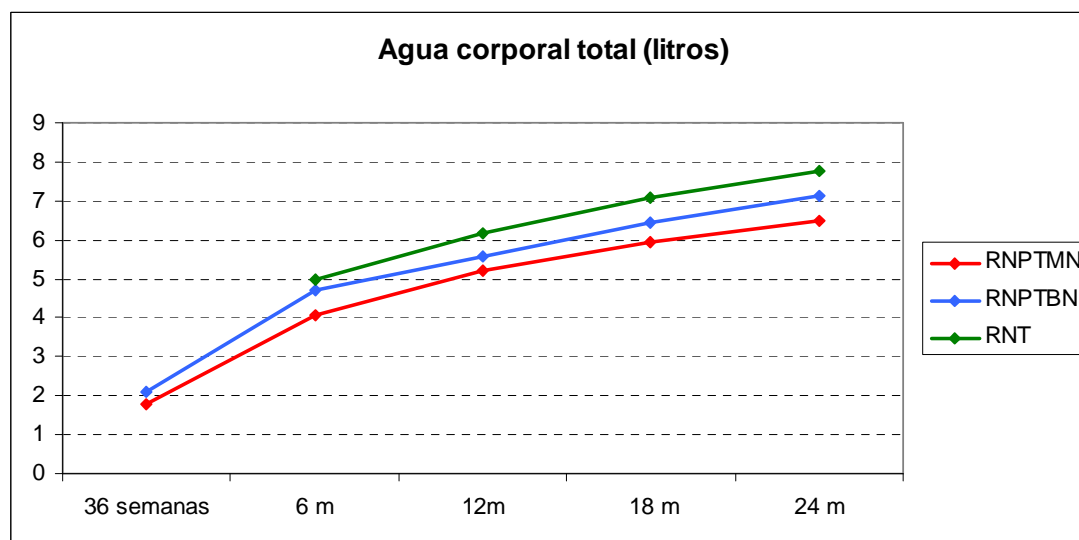
Los tres grupos fueron estadísticamente diferentes entre sí en todos los puntos analizados, resultando el agua corporal total mayor en términos, seguidos por pretérminos bien nutridos y finalmente por pretérminos mal nutridos.

La evolución del agua corporal total durante el seguimiento no mostró diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 37: Agua corporal total (litros). Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar-

	36 semanas	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	1,79 \pm 0,12	4,09 \pm 0,48	5,19 \pm 0,71	5,93 \pm 0,59	6,5 \pm 0,67	7,37 \pm 0,91
nnRNPTBN	2,1 \pm 0,17	4,69 \pm 0,47	5,56 \pm 0,54	6,44 \pm 0,65	7,12 \pm 0,71	8,07 \pm 0,84
RNT		5 \pm 0,5	6,15 \pm 0,63	7,07 \pm 0,77	7,76 \pm 0,82	9,08 \pm 1,03
RNPTMN-RNPTBN		0,0002	0,03	0,0096	0,0007	0,0002
RNPTMN-RNT		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
RNPTBN-RNT		0,049	0,0007	0,0044	0,0002	<0,0001

Figura 26: Agua corporal total (litros).



7.4.2.2. Masa magra (impedanciometría)

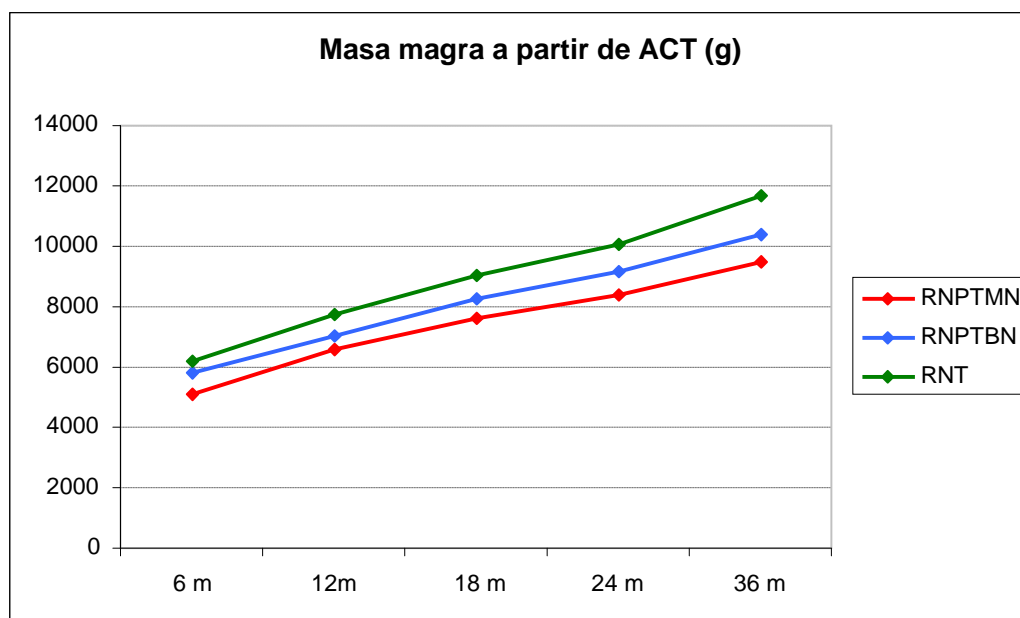
Los tres grupos fueron estadísticamente diferentes en todos los puntos de corte salvo los RNPTBN y los RNT a los 6 meses ($p=0,05$), como se muestra en la tabla 38 y la figura 27.

En cuanto a las diferencias en la evolución de la adquisición de masa magra entre los tres grupos a lo largo del tiempo, observamos diferencias en ambos grupos de prematuros con respecto a los términos tanto entre los 12-18 meses como entre los 24 -36 meses ($p<0,05$); en dichos periodos los RNT experimentaron una mayor ganancia de masa magra con respecto a los RNPT.

Tabla 38. Masa magra a partir de ACT (gramos). Los datos se expresan como la media \pm la desviación estándar

	vfg meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	5065 \pm 593	6567 \pm 899	7582 \pm 758	8383 \pm 862	9486 \pm 1177
RNPTBN	5811 \pm 584	7032 \pm 677	8230 \pm 823	9183 \pm 930	10386 \pm 1069
RNT	6197 \pm 621	7771 \pm 794	9031 \pm 981	10039 \pm 1057	11698 \pm 1328
RNPTMN-RNPTBN	0,0003	0,033	0,0098	0,0006	0,0002
RNPTMN-RNT	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
RNPTBN-RNT	0,056	0,0009	0,0044	0,0001	<0,0001

Figura 27: Masa magra a partir de ACT (impedanciometría).



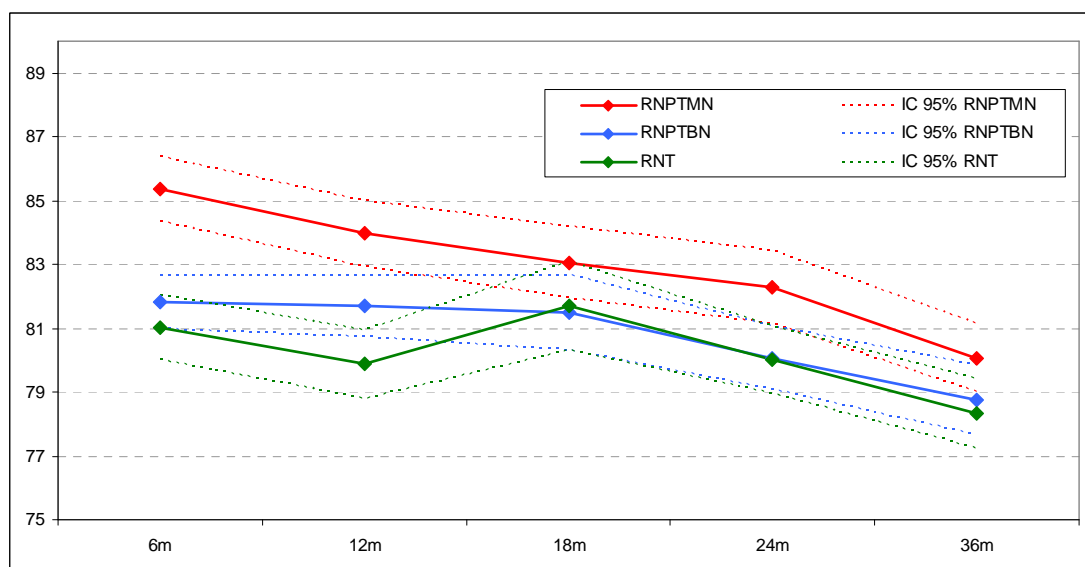
7.4.2.3. Porcentaje de masa magra a partir de agua corporal total

En cuanto al porcentaje de masa magra obtenido mediante impedanciometría, los dos grupos de prematuros mostraron diferencias entre sí durante todo el estudio salvo a los 18 y a los 36 meses. Los pretérminos mal nutridos fueron diferentes a los RNT en todos los puntos de la evolución salvo a los 18 meses. Los RNPTBN y RNT no mostraron diferencias salvo a los 12 meses. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 39 y la figura 28.

Tabla 39: Porcentaje de masa magra obtenido a partir de agua corporal total.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	85±4	84±3	83±3	82±3	80±2
RNPTBN	82±3	82±2	82±4	80±2	79±2
RNT	81±4	80±3	82±3	80±2	78±3
RNPTMN-RNPTBN	<0,0001	0,0018	0,0565	0,0036	0,0958
RNPTMN-RNT	<0,0001	<0,0001	0,1382	0,0035	0,026
RNPTBN-RNT	0,2421	0,014	0,8057	0,9238	0,5870

Figura 28: Porcentaje de masa magra obtenido a partir de agua corporal total.



Se analizaron también las diferencias en cuanto a la evolución del porcentaje de masa magra entre los tres grupos durante todo el seguimiento (efectuado mediante el análisis de la evolución del porcentaje de masa magra mediante modelos mixtos), no encontrándose diferencias significativas en ningún momento del seguimiento.

A continuación se analizó cuál era la evolución a lo largo del estudio del porcentaje de masa magra de forma individual en cada grupo (tabla 40), es decir, si el porcentaje de masa magra variaba en cada uno de los grupos y en qué momento se producía esta variación. Se encontró que todos los grupos experimentaban una variación significativa de su porcentaje de masa magra entre los 6 y los 36 meses ($p < 0,0001$). Al analizar en qué momento se producía esta variación se encontraron los siguientes resultados:

- RNT: entre los 12 y los 18 meses, y entre los 24-36 meses.
- RNPTMN: entre 6-18 meses, y entre los 24-36 meses.
- RNPTBN: entre los 18 y 36 meses.

Tabla 40: Niveles de significación de la evolución del porcentaje de masa magra dentro de cada grupo a lo largo del tiempo.

	RNPTMN	RNPTBN	RNT
6-12 meses	0,059	0,8388	0,1195
12-18 meses	0,253	0,785	0,041
18-24 meses	0,348	0,071	0,055
24-36 meses	0,0056	0,084	0,0309
6-18 meses	0,0033	0,64	0,44
18-36 meses	0,0002	0,0010	0,0002
6-36 meses	<0,0001	<0,0001	0,0004

7.4.2.4. Índice de masa magra a partir de agua corporal total (kg/m²)

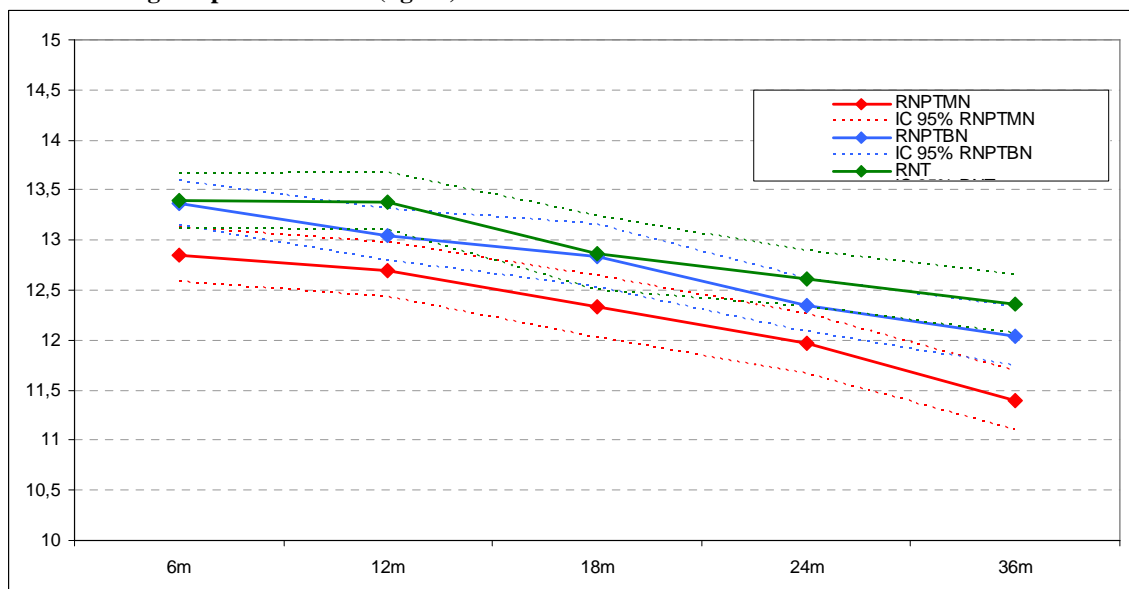
Los RNPTMN mostraron diferencias con respecto a los RNT en todos los momentos del estudio. Por el contrario, los RNPTBN tuvieron un índice de masa magra que no difería del de los RNT en ningún momento. En cuanto a la comparación entre ambos grupos de prematuros, fueron distintos a los 6, 18 y 36 meses.

Los resultados se reflejan en la tabla 41 y en la figura 29.

Tabla 41: Índice de masa magra a partir de agua corporal total.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	12,9±1	12,7±1	12,3±1	12±1	11,4±1
RNPTBN	13,4±1	13,1±1	12,8±1	12,3±1	12±1
RNT	13,4±1	13,4±1	12,9±1	12,6±1	12,4±1
RNPTMN-RNPTBN	0,0047	0,0708	0,0223	0,0654	0,0026
RNPTMN-RNT	0,0059	0,0008	0,0285	0,0021	<0,0001
RNPTBN-RNT	0,8963	0,0935	0,9084	0,1637	0,1228

Figura 29: Índice de masa magra a partir de ACT (kg/m²)



7.4.3. Porcentaje de masa grasa a partir de ecuaciones derivadas mediante pliegues cutáneos

Se aplicaron las ecuaciones de Brook, Slaughter y Deuremberg para deducir el porcentaje de masa grasa a partir de pliegues cutáneos. A continuación se muestran los resultados obtenidos.

7.4.3.1. Porcentaje de masa grasa (ecuaciones de Brook)

Tabla 42: Porcentaje de masa grasa obtenido mediante las ecuaciones de Brook.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	15,2±3,6	13,9±3,3	13,6±3,8	14,3±3,3	13,1±3,5
RNPTBN	17,2±3,8	15,7±3,6	16,2±3,1	15,6±3,1	15,9±3,4
RNT	18,5±3,5	17,2±4,2	14,7±4,2	17,3±2,9	17,1±2,6

7.4.3.2. Porcentaje de masa grasa (ecuaciones de Slaughter)

Tabla 43: Porcentaje de masa grasa obtenido mediante las ecuaciones de Slaughter.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	12,6±2,1	11,6±2,1	11,5±1,9	12±2	11,4±2
RNPTBN	14,4±2,5	13,3±2,4	12,5±2,3	13,3±2,4	13±2,3
RNT	14,7±2,8	14,1±3,2	12,9±2,9	14,1±2,8	14,4±2,9

7.4.3.3. Porcentaje de masa grasa (ecuaciones de Deurenberg)

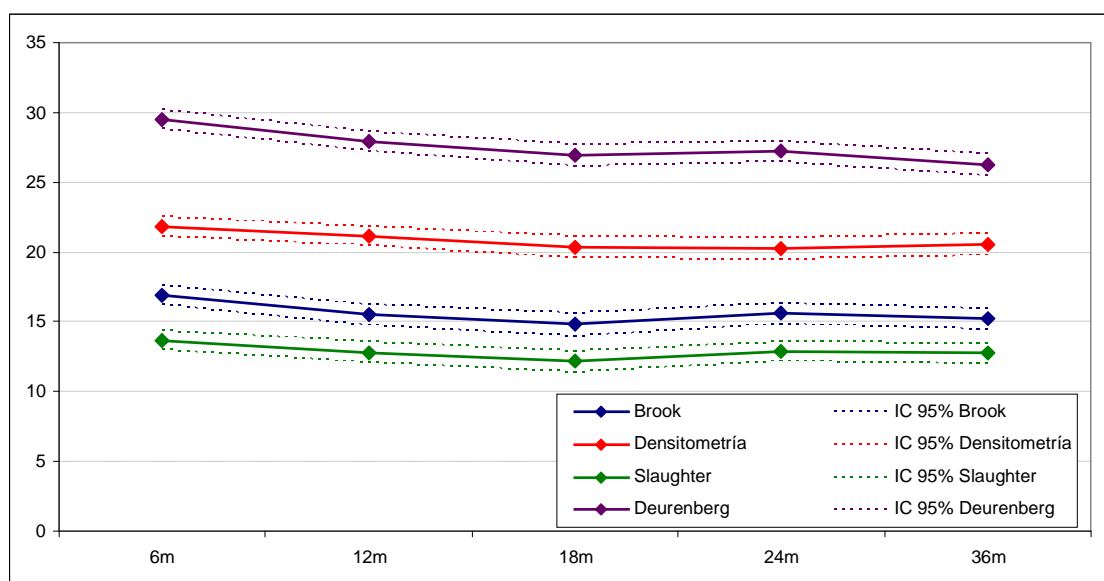
Tabla 44: Porcentaje de masa grasa obtenido mediante las ecuaciones de Deurenberg.

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
RNPTMN	28,7±2,3	27,4±2,3	26,7±2,3	26,8±2	25,4±2,2
RNPTBN	29,8±2,4	28,2±2,5	27,6±2,6	27,3±2,2	27±2,4
RNT	29,9±2,3	28,5±2,8	26,3±2,7	27,8±2,5	27±2,9

7.5. COMPARACIÓN ENTRE MÉTODOS DE MEDIDA DE COMPOSICIÓN CORPORAL

A pesar de que los valores absolutos de los resultados obtenidos en los distintos métodos de medición de masa grasa fueron claramente dispares, se analizó si podrían ser considerados válidos para el seguimiento; es decir, si la evolución de la masa grasa de cada paciente a lo largo del seguimiento era comparable a partir de los distintos métodos utilizados. A continuación se reproduce gráficamente la evolución de la masa grasa del global de los pacientes estudiados según los cuatro métodos mencionados:

Figura 30: Porcentaje de masa grasa obtenido mediante densitometría y pliegues cutáneos (ecuaciones de Brook, Slaughter y Deurenberg).



Para estudiar si los distintos métodos de medición a través de pliegues cutáneos (Brook, Slaughter y Deurenberg) reflejan una evolución de la masa grasa similar a la medida por la densitometría, se realizaron análisis de modelos de regresión mixtos de medidas repetidas. Con estos modelos intentamos predecir el porcentaje de masa grasa que

tendrá un niño en función del tiempo y del método de medición utilizado (Brook, Slaughter y Deurenberg).

En las tablas 45, 46 y 47, se muestran los coeficientes del modelo con su intervalo de confianza del 95% y su significación, para cada método de medición.

Observando los coeficientes de los modelos, se puede concluir que los tres métodos de medición sirven para estudiar la evolución del porcentaje de la masa grasa, es decir, la evolución del porcentaje de masa grasa calculada a través de las distintas fórmulas es paralelo al medido a través de la densitometría (ya que los coeficientes para cada fórmula están muy cercanos a 1).

Para la fórmula de Deurenberg tenemos un coeficiente de 0.9120 con un IC95% de 0.7167-1.1074 ($p<0.0001$); para la de Slaughter tenemos un coeficiente de 0.9889 con un IC95% de 0.8112-1.1665 ($p<0.0001$); y para la de Brook tenemos un coeficiente de 0.6698 con un IC95% de 0.5380-0.8016 ($p<0.0001$).

Observando los términos independientes de los modelos, podemos concluir que la fórmula de Deurenberg sobreestima el porcentaje de masa grasa, mientras que, las fórmulas de Slaughter y Brook lo subestiman.

Tabla 45: Coeficientes del modelo de Deurenberg-densitometría con su intervalo de confianza del 95% y su significación.

		Coeficiente	I.C. 95%		Sig.
Intercept		-3.2183	-8.4495	2.0129	0.2272
Deurenberg		0.9120	0.7167	1.1074	<0.0001
Momento	6 meses	-1.9299	-3.1514	-0.7083	0.0020
	12 meses	-1.1508	-2.2657	-0.03595	0.0431
	18 meses	-0.7764	-1.9520	0.3993	0.1949
	24 meses	-1.2232	-2.3538	-0.09265	0.0340
	36 meses	0	-	-	-

Con estos parámetros podríamos construir una ecuación de aproximación a los resultados de la densitometría que sería la siguiente:

$$\%de_masa_grasa = 0,9120 * resultado_obtenido_mediante_Deurenberg + (-3,2183) + (estimador_en_cada_momento_del_estudio)$$

Tabla 46: Coeficientes del modelo de Slaughter-densitometría con su intervalo de confianza del 95% y su significación.

		Coeficiente	I.C. 95%		Sig.
Intercept		7.9178	5.4412	10.3944	<0.0001
Slaughter		0.9889	0.8112	1.1665	<0.0001
Momento	6 meses	0.2915	-0.7374	1.3203	0.5779
	12 meses	0.5652	-0.4700	1.6003	0.2837
	18 meses	0.7515	-0.3869	1.8898	0.1951
	24 meses	-0.4935	-1.5850	0.5980	0.3746
	36 meses	0	-	-	-

En este caso obtendríamos una mejor aproximación a los resultados de la densitometría mediante la siguiente ecuación:

$$\%de_masa_grasa = 0,9889 * resultado_obtenido_mediante_Slaughter + 7,9178 + (estimador_en_cada_momento_del_estudio)$$

Tabla 47: Coeficientes del modelo de Brook-densitometría con su intervalo de confianza del 95% y su significación.

		Coeficiente	I.C. 95%		Sig.
Intercept		10.5847	8.3434	12.8259	<0.0001
Brook		0.6698	0.5380	0.8016	<0.0001
Momento	6 meses	-0.1850	-1.2484	0.8785	0.7326
	12 meses	0.2141	-0.8427	1.2709	0.6906
	18 meses	0.1700	-0.9971	1.3370	0.7748
	24 meses	-0.6345	-1.7444	0.4753	0.2617
	36 meses	0	-	-	-

En este caso obtendríamos una mejor aproximación a los resultados de la densitometría mediante la siguiente ecuación:

$$\%de_masa_grasa = 0,6698 * resultado_obtenido_mediante_Brook + 10,5847 + (estimador_en_cada_momento_del_estudio)$$

7.6. COMPOSICIÓN CORPORAL SEGÚN MODELO MULTICOMPARTIMENTAL EN BASE A LOS DATOS OBTENIDOS

Anteriormente, se ha visto que las distintas fórmulas para calcular el porcentaje de masa grasa (Deurenberg, Slaughter y Brook) sirven para estudiar la evolución, pero nos proporcionan valores absolutos del mismo distintos a los medidos a través de la densitometría.

Para aproximarnos de la forma más exacta posible a los valores obtenidos mediante la densitometría, se elaboró un modelo experimental a partir de datos antropométricos. Para ello, se utilizaron el 73,2% de la muestra (112 casos) para elaborar el modelo y el 26,8% (30 casos) para validarlo. Se elaboraron numerosos modelos (mediante análisis de modelos mixtos de regresión) de entre los cuales elegimos los cinco modelos con menor criterio de información de Akaike corregido (AICC). Entre estos cinco modelos, se seleccionó el de mayor facilidad de utilización definiéndolo como “*modelo experimental*”.

Los coeficientes del modelo experimental con su intervalo de confianza del 95% y su significación se muestran a continuación.

Tabla 48: Coeficientes del modelo experimental con su intervalo de confianza del 95%.

	Coeficiente	I.C. 95%		Sig.
Intercept	4.6440	1.8869	7.4012	0.0010
Pliegue subescapular	2.1256	1.6759	2.5754	<0.0001
Pliegue suprailíaco	0.3134	-0.01241	0.6392	0.0593

Pliegue bicipital		0.3810	0.004897	0.7572	0.0471
Sexo	Masculino	0.8973	-0.3956	2.1901	0.1730
	Femenino	0	-	-	-
Momento	6 meses	-1.2670	-2.5837	0.04960	0.0592
	12 meses	-0.8476	-2.1352	0.4401	0.1961
	18 meses	-0.2306	-1.6211	1.1599	0.7443
	24 meses	-0.7940	-2.1022	0.5142	0.2332
	36 meses	0	-	-	-

La ecuación es la siguiente:

$$\%de_masa_grasa = 4,644 + 0,8973 * sexo + 2,1256 * PSE + 0,3134 * PSI + 0,3881 * PB + factor_de_corrección_según_edad$$

Donde:

PSE=pliegue subescapular

PSI= pliegue suprailíaco

PB= pliegue bicipital

Sexo: masculino=1

femenino=0

Factor de corrección según la edad:

- 6 meses: -1,267

- 12 meses -0,8478

- 18 meses: -0,2306

- 24 meses: -0,794

- 36 meses:0

Posteriormente, se utilizó el modelo experimental para calcular el porcentaje de masa grasa de los niños de la muestra reservada para validar el modelo. Se comparó el valor del porcentaje de masa grasa obtenido con el modelo experimental con el obtenido mediante la densitometría. En estos 30 niños, también se compararon las ecuaciones estándar (Brook, Deurenberg, Slaughter).

Mediante el AICC se observó que el modelo que mejor se ajustó al porcentaje de masa grasa de la densitometría fue el experimental (Modelo experimental: 498,9; Brook: 542,8; Deurenberg: 546,2; Slaughter: 528,0).

Además, en estos 30 niños, los coeficientes para cada método de medición fueron próximos a 1 (es decir, la evolución es paralela a la de la densitometría); en cambio, el valor absoluto del término independiente del modelo experimental es menor que los valores absolutos de los términos independientes para las ecuaciones estándar.

Tabla 49: Ajuste para la ecuación de Brook aplicado a la muestra de validación.

		Coeficiente	I.C. 95%		Sig.
Intercept		9.0037	4.2783	13.7291	0.0003
Brook		0.7909	0.5144	1.0673	<0.0001
Momento	6 meses	-1.5345	-3.4745	0.4054	0.1197
	12 meses	-0.02030	-1.9558	1.9152	0.9834
	18 meses	-1.2891	-3.4553	0.8771	0.2404
	24 meses	-1.0062	-3.1369	1.1244	0.3508
	36 meses	0	-	-	-

Tabla 50: Ajuste para ecuación de Deurenberg aplicado a la muestra de validación.

		Coeficiente	I.C. 95%		Sig.
Intercept		-5.9579	-17.3409	5.4250	0.3014
Deurenberg		1.0216	0.6011	1.4421	<0.0001
Momento	6 meses	-3.3784	-5.5824	-1.1744	0.0030
	12 meses	-1.5698	-3.5361	0.3966	0.1163
	18 meses	-2.2973	-4.4897	-0.1049	0.0402
	24 meses	-1.6275	-3.7631	0.5081	0.1336
	36 meses	0	-	-	-

Tabla 51: Ajuste para ecuación de Slaughter aplicado a la muestra de validación.

		Coefficiente	I.C. 95%		Sig.
Intercept		3.8445	-1.0500	8.7391	0.1222
Slaughter		1.3488	0.9984	1.6991	<0.0001
Momento	6 meses	-1.7877	-3.6419	0.06650	0.5779
	12 meses	-0.6017	-2.4445	1.2410	0.2837
	18 meses	-0.3178	-2.4015	1.7658	0.1951
	24 meses	-0.8232	-2.8608	1.2145	0.3746
	36 meses	0	-	-	-

Tabla 52: Ajuste para el modelo experimental aplicado a la muestra de validación.

		Coefficiente	I.C. 95%		Sig.
Intercept		-0.8911	-5.2470	3.4648	0.6856
Modelo Experimental		1.1604	0.9480	1.3728	<0.0001
Momento	6 meses	-2.8287	-4.4552	-1.2022	0.0008
	12 meses	-0.7842	-2.3726	0.8043	0.3296
	18 meses	-2.0970	-3.8889	-0.3052	0.0223
	24 meses	0.1553	-1.6115	1.9220	0.8619
	36 meses	0	-	-	-

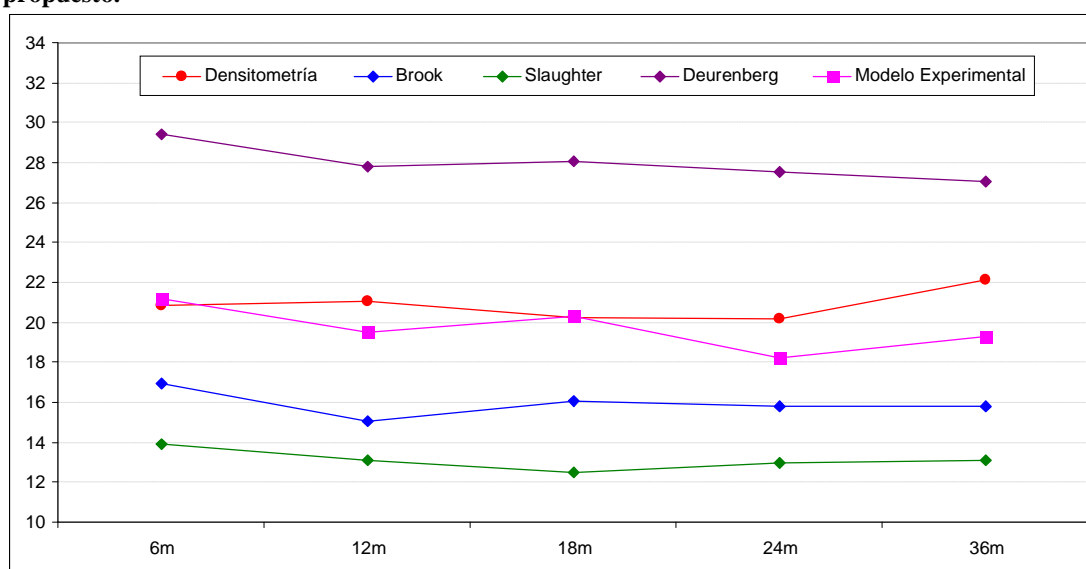
Es decir, como se observa en los cuadros previos, el ajuste a realizar en cada una de las ecuaciones para aproximarnos a la densitometría sería:

- Brook: 9,0037
- Deurenberg: -5,9579
- Slaughter: 3,8445
- Modelo experimental: -0,8911

Es decir, con nuestro modelo logramos un mejor ajuste.

A continuación se representan gráficamente (figura 31) los resultados obtenidos en esos 30 niños con la densitometría y con las cuatro ecuaciones mencionadas. Puede observarse que la que más se aproxima a la obtenida mediante densitometría es el modelo experimental, como podemos deducir viendo los coeficientes de ajuste señalados previamente.

Figura 31: Representación gráfica de los valores del porcentaje de masa grasa obtenidos mediante densitometría y mediante las ecuaciones de Brook, Slaughter, Deurenberg y el modelo experimental propuesto.



8.DISCUSIÓN

8.1. EVOLUCIÓN ANTROPOMÉTRICA DE NUESTROS PACIENTES

El peso, talla y perímetro cefálico de los prematuros es inferior al de los recién nacidos término hasta los 36 meses de edad corregida, especialmente en el grupo de RNPTMN, cuyas puntuaciones z son también inferiores a las de los RNPTBN (salvo en la talla, en que se igualan a los 18 meses).

En ambos grupos de prematuros se produce un aumento significativo de la puntuación z de peso y talla entre las 36 semanas de edad posmenstrual y los 36 meses de edad corregida. Ninguno de los dos grupos de prematuros experimentó durante el seguimiento un aumento significativo de la puntuación z de perímetro cefálico con respecto al nacimiento durante el seguimiento, aunque sí se produjo un aumento de dicha puntuación z entre los 6 y los 36 meses en todos los pretérmino.

8.1.1. Peso

En nuestro estudio se ponen de manifiesto las diferencias con respecto a los recién nacidos término en cuanto a la evolución antropométrica de los recién nacidos menores de 1500 gramos. Los niños prematuros nacen ya con una puntuación z inferior a la de los términos, y se mantienen por debajo de éstos durante los tres primeros años de vida.

Si cuantificamos las variaciones en la puntuación z durante el seguimiento, vemos que en ambos grupos de prematuros se produjo un aumento significativo de la puntuación z entre los 6 y los 36 meses (+1,4 puntos en los prematuros desnutridos, y +0,9 puntos en los prematuros). De forma más específica según los periodos analizados, observamos un aumento significativo de puntuación z de peso en los RNPTMN entre los 6-12 meses (aumento de 0,6 puntos) y en los dos grupos de prematuros entre los 24 y los 36 meses (aumento de 0,6 puntos en ambos casos). La puntuación z de los niños término, por el contrario, no sufrió variaciones significativas en ningún momento entre los seis meses y los

3 años, aunque sí entre el momento del nacimiento y el punto final del estudio (aumento de +0,6).

Nosotros decidimos establecer como punto de corte a la hora de evaluar nutricionalmente a nuestros niños las 36 semanas de edad posmenstrual (fecha próxima al alta). Existen numerosos estudios que describen la relación entre ingesta, crecimiento precoz y evolución posterior, pero nos interesaba dilucidar si era el estado en que nuestros niños eran dados de alta (y no sólo el del ingreso, aunque ya hemos visto que este es un factor determinante del peso al alta) el que condicionaba la evolución posterior de nuestros niños. De esta forma podríamos valorar la existencia o no de crecimiento recuperador, cuándo se produce el mismo, y también cómo; es decir, si la ganancia de peso se efectúa de forma proporcionada en cuanto a masa magra y grasa, y, por tanto, la composición corporal de nuestros niños es similar a la de los niños a término, o bien si la proporción de masa grasa y magra es diferente a la de los niños considerados como referencia (los recién nacidos a término). Esto nos podría ayudar a entender la mayor prevalencia de ciertas patologías en la población de niños prematuros. Además, el conocer de forma más detallada cómo y cuándo se inicia la recuperación antropométrica también va a permitir detectar, analizar y corregir en el caso de que sea posible, situaciones anómalas que puedan menguar el potencial de crecimiento.

Hemos visto en nuestra cohorte que el peso de los RNPTMN difiere ya del de los RNPTBN desde su nacimiento. Es decir, ya sea por factores genéticos o por condicionantes intraútero los dos grupos nacen diferenciados, y no llegan a igualarse en los tres primeros años de vida, siendo en todos los puntos del análisis efectuado la puntuación z de los prematuros malnutridos inferior a la de los bien nutridos. Por tanto, partimos ya de una situación desfavorable que no se corrige a lo largo del tiempo.

En primer lugar vamos a analizar las variaciones en el peso durante el ingreso: todos nuestros niños experimentan un descenso importante de la puntuación z a lo largo del mismo (descenso medio de -1,3 puntos en RNPTMN y de -0,9 puntos en los RNPTBN). Este fenómeno ha sido descrito previamente: su inmadurez, las consecuencias de la misma (sepsis, necesidad de ventilación mecánica...) así como la privación proteico calórica que sufren, van a condicionar una gran proporción de prematuros malnutridos a las 36 semanas

de edad posmenstrual (80, 228, 229) (2). Nosotros evaluamos (datos no mostrados) el déficit nutricional en esta cohorte de niños durante los primeros 28 días de vida, a partir de las recomendaciones base (216) (120 kcal/kg/día y 3,7 g/kg/día de proteínas en nutrición enteral; así como 3 g/kg/día de proteínas y 90 kcal/kg/día en nutrición parenteral). Siguiendo estas estimaciones, nuestros pacientes recibieron una ingesta calórica media del 95,55% de la recomendada (RDI), y una ingesta protéica media un 86,4% de la RDI. Es decir, que a pesar de un cumplimiento que podría considerarse adecuado de la ingesta recomendada, nuestros niños sufrieron un importante descenso de la puntuación z de peso durante el ingreso, siendo este descenso incluso mayor en aquellos con menores puntuaciones z al nacimiento. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros centros que preconizan una nutrición agresiva precoz, donde tras realizar mejoras en la misma, han registrado descensos en las tasas de desnutrición de tan sólo un 10% (77). Por tanto ¿es la desnutrición durante el ingreso un fenómeno inevitable o son nuestras prácticas nutricionales las que no son adecuadas y no están consiguiendo frenar este deterioro? No podemos obviar que estamos tratando niños muy inmaduros y enfermos, y que la situación de estrés metabólico en que se encuentran (sepsis, ventilación mecánica...) pueden condicionar tanto una mayor necesidad de nutrientes (230) como una peor utilización de los mismos (231) ; ya que posiblemente el gasto energético en estas condiciones esté mayoritariamente destinado a sobrevivir, y el crecimiento quede relegado a un segundo plano. Existen también estudios que han demostrado que el porcentaje de energía metabolizable varía en función de la edad gestacional, siendo mayor cuanto mayor sea la edad posconcepcional (entre un 65% de la ingerida a las 30 semanas de edad posconcepcional y un 85% a las 40 semanas) (232) . A priori, y precisamente a raíz de estos factores, parecería lógico proponer la necesidad de establecer pautas de nutrición individual, basadas en la madurez y procesos intercurrentes de cada uno de nuestros pacientes, para evitar sobrecargar el organismo en condiciones en que la metabolización de sustratos sea inadecuada, y reforzarlo en los momentos óptimos para promover el crecimiento. Hay estudios en adultos que parecen corroborar esta afirmación: en pacientes sometidos a ventilación mecánica se ha visto que una ingesta proteico-energética basada en las necesidades individuales estimadas por balance nitrogenado mejoraba la supervivencia

y disminuía la estancia hospitalaria (233). Estos resultados sólo se observaron en mujeres, lo que nos da una idea de la importancia de la individualización. En un estudio previo realizado en nuestro hospital (no publicado) en el que se analizó la situación de nuestros pacientes desde su nacimiento hasta las 36 semanas de edad gestacional sin tener en cuenta la ingesta, se encontraron como únicos factores condicionantes del estado nutricional la edad gestacional, el SNAP a las 24 horas, y el SNAP II. Es decir, que los máximos determinantes de la situación nutricional son la inmadurez y la severidad del estado clínico del paciente. Sería, por tanto, lógico suponer que estos pacientes más graves tienen también diferentes necesidades nutricionales y, quizás, también una diferente utilización de los nutrientes administrados. Sin embargo, otros estudios sólo consiguen explicar un 14% de la variabilidad en la desnutrición posnatal a partir de factores extrínsecos(2)

Al periodo de descenso de puntuación z ocurrida durante el ingreso le sigue un periodo de estancamiento, en el que la puntuación z de los pretérminos permanece inalterada con respecto a la del alta. Es decir, parece que las pautas de nutrición o los condicionantes de salud si bien logran frenar la caída de la puntuación z, lo que ya es un hallazgo importante si tenemos en cuenta lo que ha sucedido en el periodo anterior, no son suficientes como para lograr iniciar la recuperación o al menos igualar el crecimiento de los RNT. Este periodo inicial en que la tasa de desnutrición se mantiene o incluso aumenta entre la población de prematuros ha sido descrito también por otros autores, que encuentran incluso un aumento en las tasas de desnutrición en los niños prematuros de extremado bajo peso al nacimiento (<1000 gramos) durante el periodo de tiempo comprendido entre los 4 y los 8 meses de edad corregida (234) , o de forma incluso más precoz (198, 235) en su mayor parte no asociado a secuelas de la prematuridad .

Si analizamos las causas posibles de este estancamiento, podríamos atribuirlo a tres fenómenos principales:

- un aporte insuficiente de nutrientes.
- una alteración en la utilización de los sustratos
- una respuesta hormonal inadecuada para iniciar el crecimiento

En primer lugar analicemos el primero de los supuestos: ¿es todavía éste un periodo en el que no estamos aportando los nutrientes necesarios para iniciar la recuperación?. En niños

a término situados en percentiles más bien altos se ha descrito un periodo de menor velocidad de crecimiento entre el nacimiento y los 6 meses de edad, (236), pero esta no parece ser la situación de los RNT de nuestro estudio. En cuanto a la aportación de la nutrición en este periodo, en nuestro hospital en el periodo del estudio la política de nutrición al alta mantenía la alimentación con fórmula de prematuros hasta el mes, pero no se utilizaron fórmulas de continuación. Cada vez existe más evidencia sobre la necesidad de utilizar leches enriquecidas tras el alta, bien sea con fórmulas especiales o mediante el uso de fortificadores en el caso de leche materna, para mejorar el crecimiento de los prematuros (102) (237) (238) (103, 239). Por otra parte, sabemos que en nuestra cohorte entre un 18 y un 26 % de los niños eran alimentados de forma exclusiva con leche materna, y un 32 -36 % lo hacían con alimentación mixta, con una duración media de la misma de alrededor de 3 meses. Los niños alimentados con leche materna no recibieron fortificadores al alta, que han demostrado mejorar el crecimiento también cuando se administran al alta (240) (239). Por tanto, aproximadamente entre un 50% y un 62% de los mismos recibieron un aporte proteico insuficiente. Así pues, y a tenor de estos datos, la idea de que una ingesta insuficiente pueda ser la principal causa de un retraso en el inicio de la recuperación de peso cobra una mayor fuerza.

En segundo lugar, hemos mencionado como posibilidad el hecho de que un consumo energético excesivo pueda también sumarse al efecto de la nutrición como causa del retraso en el inicio de la recuperación. Una de las causas que pueden provocar un mayor consumo energético es la existencia de enfermedades intercurrentes. En nuestro centro la tasa de reingresos en los menores de 1500 gramos durante los cinco primeros años de vida es del 22%, llegando al 37% en los prematuros con edades gestacionales comprendidas entre las 23 y 28 semanas. Por otra parte, sabemos que generalmente la mayor parte de los reingresos hospitalarios, sobre todo en aquellos pacientes con menores edades gestacionales, se producen en el primer año tras el alta (241, 242). Además, durante los periodos de enfermedad la ingesta nutricional siempre disminuye, por lo que este efecto podría sumarse al desarrollado en el punto anterior.

Por último, es posible que exista un periodo de adaptación que haga que durante los primeros meses tras el alta, y después de la importante detención sufrida durante el

ingreso, la respuesta hormonal y bioquímica responsable de regular el crecimiento quede temporalmente suprimida. Así, en niños entre los 5 y 10 años de edad, se ha visto que los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 en niños prematuros menores de 32 semanas son inferiores a los correspondientes a RNT, (243), mientras que los niveles de GH son superiores (244) (245) lo que sugiere una posible resistencia parcial a la GH. Esto podría hacer que el crecimiento sea menor, tanto en talla como en peso, que el de los niños a término.

A partir de los seis meses de edad corregida es cuando se produce en nuestros niños un periodo de recuperación, con un ascenso progresivo de la puntuación z que, sin embargo, sólo alcanza niveles de significación en este momento en los pretérminos malnutridos, y que se manifiesta con especial relevancia en ambos grupos a partir de los 24 meses. Este fenómeno ha sido descrito por otros autores en los prematuros de extremado bajo peso (246), aunque el crecimiento recuperador, como sucede en nuestros niños, suele ser incompleto y los pretérminos no llegan a igualarse a los término (192, 247, 248). Un estudio reciente noruego (249) en el que se recoge el crecimiento de una cohorte de prematuros durante el primer año de vida muestra cifras de recuperación de la puntuación z de +0,4 para el peso y +1,01 para la talla, cifra similar a la obtenida en nuestros prematuros. Este grupo también describe cifras de crecimiento inferiores en los prematuros dados de alta en un percentil inferior al p10, si bien no muestran cifras tan altas de desnutrición

Sin embargo, en numerosos estudios se describe que el periodo de crecimiento recuperador, se produce de forma preferente durante los dos primeros años de edad (247, 250-253). ¿Por qué nuestros niños muestran un crecimiento recuperador más prolongado y tardío que el de otras poblaciones estudiadas? Hay varios factores que podrían contribuir a explicarlo. En primer lugar, parte de nuestros niños muestran ya una alteración del crecimiento intrauterino (recordemos que los RNPTMN muestran una puntuación z media al nacimiento de -1,3), por lo que su patrón de crecimiento podría verse alterado ya desde el inicio (en esta población se han detectado cifras de IGF 1 e IGFBP 3 inferiores a las del prematuro con peso adecuado para su edad gestacional ya en sangre de cordón(45)). Otro de los factores coadyuvantes podría ser la existencia de un periodo de importante desnutrición posnatal. Si bien la mayoría de los autores describen un periodo de

desnutrición intrahospitalario (90, 193) nuestros niños muestran cifras de desnutrición alarmantes, con puntuaciones z de peso medio al alta de entre -2,6/-1,5 para RNPTMN/RNPTBN respectivamente, mientras que otros autores (193) dan cifras de descenso de la puntuación z de peso medio en torno a -1,67 para el global de niños pretérmino de muy bajo peso. Este marcado descenso en la puntuación z de peso durante el ingreso, podría condicionar como he señalado anteriormente, una inhibición temporal de los factores de crecimiento, lo que propiciaría una recuperación más tardía y prolongada de los parámetros antropométricos, si bien como he mencionado en el punto anterior esta respuesta hormonal continua parcialmente suprimida incluso a los 5 años de edad (243).

. Puesto que en el momento de finalización de nuestro estudio (los tres años de edad corregida) nos encontramos en un periodo de marcada recuperación de peso, sería interesante el seguimiento de esta cohorte con el fin de conocer su evolución, monitorizar la recuperación que son capaces de hacer, y, de esta forma, ser capaces de establecer unas pautas de actuación adecuadas. Es posible que este crecimiento recuperador tardío se prolongue a lo largo de los siguientes años, y, de esta forma, nuestra población de pretérminos llegue a igualar a los términos, por lo que si llegan a alcanzar el nivel de crecimiento de los términos en periodos posteriores o si realmente su crecimiento ya estaba condicionado antes del nacimiento (al fin y al cabo, la puntuación z que alcanzan a los tres años es similar a la del nacimiento, y puede que genéticamente de forma programada estos niños ya estuvieran condicionados a tener un peso inferior a los términos) es algo que tendremos que ver en estudios a más largo plazo, monitorizando entre otros el crecimiento recuperador que se produce en la adolescencia (254).

En nuestro caso la evolución del peso no mostró diferencias entre sexos, a pesar de que otros autores sí la describen (197), lo que podría deberse a que en estos estudios el seguimiento se llevó a cabo a más largo plazo, por lo que podría ser que de forma tan precoz no seamos capaces de apreciar el efecto del género sobre el crecimiento.

8.1.2. Talla

Los tres grupos tienen valores significativamente diferentes hasta los 18 meses. A partir de este punto, los dos grupos de prematuros no muestran diferencias en los valores de puntuación z de talla, aunque ambos grupos mantienen puntuaciones z significativamente menores que las de los recién nacidos término hasta los 36 meses de edad corregida. En resumen parece que la talla se comporta de forma muy similar al peso, produciéndose un “estancamiento” inicial en el que los términos crecen más que los pretérminos, (que incluso disminuyen su puntuación z de desde el alta a los 6 meses, aunque no de forma significativa), y empezando la recuperación de forma tardía, aunque cabe destacar que la talla de los malnutridos ya se equipara a la de los bien nutridos desde los 18 meses.

Sabemos que entre los condicionantes de la talla se encuentran principalmente factores nutricionales, genéticos (255) y sociodemográficos, y en el caso de la talla diana en prematuros también se ha encontrado asociación con la edad gestacional y el crecimiento intrauterino (256, 257). Las situaciones de pobreza y hacinamiento se han relacionado con menores índices de crecimiento (en peso y talla) (258, 259); aunque en nuestro estudio no existían situaciones de pobreza extrema.

Durante su ingreso, los niños prematuros experimentan una desaceleración del crecimiento que conlleva un descenso importante en la puntuación z (al alta, ésta ha pasado de -0,9 a -2,4 en los malnutridos y de -0,07 a -1,01 en los bien nutridos). Este proceso es paralelo al ocurrido con el peso. Posteriormente, en el periodo de tiempo comprendido entre las 36 semanas de edad gestacional y los 6 meses de edad corregida, la puntuación z de talla de ambos grupos de prematuros, sobre todo de los bien nutridos, disminuye de forma considerable aunque no alcance niveles de significación (de $-2,4 \pm 0,9$ a $-2,6 \pm 1,5$ en el grupo de mal nutridos y de $-1 \pm 0,5$ a $-1,4 \pm 1,2$ en el grupo de los bien nutridos), siendo a partir de esta edad cuando empiezan a recuperarse. Como hemos mencionado en el punto anterior, en este mismo periodo, sin embargo, la puntuación z de peso se mantiene estable en los prematuros: ¿cómo explicar este fenómeno? Si nos atuviéramos sólo a los factores extrínsecos condicionantes del crecimiento (esto es, la nutrición) , sería esperable que nuestros niños experimentaran una descenso de la puntuación z fundamentalmente en el

peso, que suele ser el primer afectado en situaciones de desnutrición, salvo que la desnutrición en este periodo fuese esencialmente proteica, y que, por tanto, los prematuros en el periodo comprendido entre los 6 y 12 meses ganaran fundamentalmente masa grasa (esto se analizará con posterioridad). Por otra parte, la otra explicación plausible sería la idea de que la regulación hormonal debe tener un papel fundamental en la regulación del crecimiento y que debemos conocer en profundidad cómo se produce ésta para poder adecuar la ingesta, aportando los nutrientes necesarios cuando el cuerpo esté preparado para utilizarlos y destinarlos al crecimiento. Uno de los principales condicionantes del crecimiento intraútero es la insulina y los factores dependientes de la misma, como la IGF1, cuya concentración disminuye mucho en situaciones de desnutrición-. Se ha visto que concentraciones más altas de IGF 1 desde los tres meses de vida estimulan el crecimiento longitudinal y disminuyen el acúmulo de grasa (260), por lo que podría ser que nuestros niños, a causa de su desnutrición, mantuvieran concentraciones bajas de IGF 1 durante los primeros meses. Por otra parte, en el estudio de Patel (261) que correlacionaba el peso relativo de distintas hormonas (leptina, IGF 1 e IGFBP-3) con la talla en prematuros durante los primeros dos años de edad, se encontró que la IGFBP-3 era la que mejor predecía la talla durante los dos primeros años de vida. Sabemos que los valores de IGFBP 3 son inferiores en prematuros con respecto a los término, y aun menores si éstos son pequeños para la edad gestacional (243) (45) Por tanto, existe una alteración en los parámetros hormonales que puede explicar que nuestros prematuros no lleguen a alcanzar a los término al menos durante los tres primeros años de vida.

En nuestros niños, a partir de los 6 meses de edad corregida se observa una recuperación de la puntuación z en ambos grupos de prematuros, siendo principalmente relevante en los RNPTMN durante el periodo comprendido entre los 6 y los 12 meses, que difiere del crecimiento experimentado por los término y que es capaz de ir mejorando de forma significativa la puntuación z de los prematuros, de tal forma que a los 12 meses la puntuación z global en el pretérmino mal nutrido se sitúa por encima de -2 desviaciones estándar (en el peso esto sólo ocurría a partir de los 18 meses) y a los 18 meses ya no se diferencia del RNPTBN. Al igual que nos ocurría con el peso, en nuestros niños se produce un importante aumento de la puntuación z con respecto a los términos al final del periodo

de seguimiento, por lo que, y aunque está descrito que el crecimiento recuperador se produce fundamentalmente durante los tres primeros años de vida (el incremento de la altura entre los 3 y los 6 años es de tan sólo 0,42 desviaciones estandard (262) , y hay datos de casi un 20% de ausencia de recuperación de talla (talla inferior a -2DS) a los tres años de edad (250) , porcentaje que se amplía en pacientes pequeños para su edad gestacional (el 13,4% no la recuperan a los 6 años) (253), sería importante monitorizar el crecimiento de nuestros niños, puesto que también se ha descrito otro periodo de crecimiento recuperador en cuanto a la talla en torno a los 4-5 años de edad (246) , e incluso con posterioridad (263) (237, 262).

Como limitación a nuestros datos, sabemos también que otro de los principales condicionantes de la talla es la estatura de los progenitores (252, 253, 256). En este estudio no tuvimos en cuenta la talla diana, si bien sabemos que en cualquier caso en la población de pretérminos la influencia de la talla diana es menor que la de la prematuridad per se (la talla en los prematuros no alcanza la talla diana (243)).

8.1.3. Perímetro cefálico

Los tres grupos tienen valores significativamente diferentes a lo largo de todo el seguimiento realizado. De nuevo observamos un descenso importante de la puntuación z entre el nacimiento y las 36 semanas de edad gestacional (RNPTMN: $-0,9 \pm 0,6$ al nacimiento y $-1,6 \pm 0,9$ a las 36 semanas; RNPTBN: $-0,07 \pm 0,6$ al nacimiento y $-0,5 \pm 0,7$ a las 36 semanas). Al igual que ocurría con la talla, este descenso todavía se acentúa más entre las 36 semanas y los 6 meses (RNPTMN $-2,3 \pm 2,2$; RNPTBN $-1 \pm 1,2$).

Sabemos que el crecimiento del perímetro cefálico durante el ingreso hospitalario se ha asociado con el percentil de perímetro cefálico y el neurodesarrollo a los 18-22 meses (25), así como a discapacidades motoras (24) por lo que nuestros niños estarían en un grupo de máximo riesgo para presentar alteraciones cognitivo-motoras.

Además, no sólo influye la evolución durante el ingreso, sino que el menor crecimiento del perímetro cefálico con posterioridad tiene unas importantes connotaciones adversas para el neurodesarrollo asociadas tanto a este hecho (22-24, 264), como al fracaso

de ganancia ponderal (25, 234, 264). Se suele admitir que en la mayoría de los casos la recuperación del perímetro cefálico se realiza antes del primer año de vida (198, 265), en nuestro grupo, sin embargo, y aunque el grupo de RNPTMN sí experimenta un aumento en la puntuación z entre los 6 y los 12 meses de edad corregida, se observa un incremento del perímetro cefálico en ambos grupos de pretérminos entre los 6 y los 36 meses. Sin embargo, de forma preocupante, ninguno de los dos grupos de prematuros llega a recuperar la puntuación z del nacimiento, lo que podría significar que se ha producido una desaceleración inicial tan importante que no son capaces de recuperarla. Así, no existe variación significativa de la puntuación z de perímetro cefálico entre el alta y los tres años de edad, por lo que la recuperación mencionada anteriormente se limita a amortiguar el deterioro sufrido en el periodo de tiempo comprendido entre las 36 semanas de vida y los 6 meses. Un 34,4% de los niños RNPTMN y un 21,4% de los RNPTBN mantienen un PC inferior a 2 desviaciones estándar a los 2 años de edad, cifra similar a la obtenida por otros estudios (266).

Entre los factores que influyen en el crecimiento del perímetro cefálico, destaca el papel fundamental de la nutrición: en nuestros niños hemos visto asociación entre la ingesta energética enteral y el perímetro cefálico a las 36 semanas ($R: 0,22$, $p=0,03$) (datos pertenecientes a otro análisis de este estudio), concordantes con otros datos publicados sobre ingesta energética durante los primeros días de vida y el crecimiento recuperador del perímetro cefálico (30). También parece que la alimentación con leche materna mejora el crecimiento del perímetro cefálico (267), aunque las cifras de nuestro centro (50-62%) no lograron frenar el decremento. Siendo uno de los pocos factores susceptibles de intervención, deberíamos redoblar nuestros esfuerzos para tratar de conocer cuáles son las necesidades reales de nuestros niños, que parecen ser distintas a las recomendadas (a pesar de cumplir con las recomendaciones actuales nuestros niños experimentaron un rotundo decremento en el perímetro cefálico). En cuanto al papel de la nutrición con posterioridad al alta, la utilización de fórmulas suplementadas durante los primeros 6 meses de vida ha demostrado mejorar el peso, talla y perímetro cefálico en niños de entre 12 y 18 meses, aunque no el desarrollo psicomotor (268). Cabe también destacar el hecho de que la puntuación z de los prematuros, sobre todo del grupo de los bien nutridos, sigue mejorando

entre los 24 y los 36 meses, sin embargo, y al no ser un aumento significativo, no podemos asegurar si en nuestros niños, y al igual que ocurría en la talla o en el peso, se produce una recuperación tardía del mismo, lo que tendría importantes consecuencias, ya que existen datos de que el perímetro cefálico en niños más mayores (4, 15 años) muestra mejor correlación con el cociente de inteligencia (24, 269).

Otros factores asociados a alteraciones en el perímetro cefálico, como son los corticoides postnatales (270) o, por supuesto, la tasa de hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular, no mostraron en nuestro estudio diferencias entre los dos grupos de prematuros.

De nuevo cabe destacar que no obtuvimos diferencias en cuanto al sexo, en clara discrepancia con los resultados obtenidos por otros autores (268) , lo que podría deberse a que al estar los pacientes subdivididos ya en tres grupos según su edad gestacional y estado nutricional al alta, el número de niños resultantes en cada grupo es demasiado pequeño para obtener diferencias significativas en cuanto al sexo.

8.2. MASA GRASA

8.2.1. Cantidad de masa grasa

La masa grasa aumenta con la edad en todos los grupos estudiados. La cantidad de masa grasa varía en los distintos grupos analizados: en el grupo de RNPTMN la masa grasa es inferior a la de los RNPTBN y RNT en todos los puntos del análisis. Por el contrario, el grupo de RNPTBN iguala a los RNT a los 18 y 24 meses, aunque de nuevo se muestran diferentes de éstos a los 36 meses.

Sabemos que en la vida fetal, primero se produce un aumento importante de masa magra, y, posteriormente (mayoritariamente en el tercer trimestre de gestación), se inicia la aposición de masa grasa. De esta forma, y aunque en nuestro estudio carecemos del análisis de composición corporal al nacimiento, podemos asumir que ya en el momento del nacimiento la composición corporal de nuestros pacientes es diferente, dato que se refleja en el primer corte de nuestro estudio, los seis meses, y que otros autores han demostrado

también al comparar RNPT con RNT en el momento de alcanzar éstos la edad de término (210) Sin embargo, en nuestro estudio se aporta un nuevo dato: los dos grupos de pretérminos también siguen caminos diferentes: los malnutridos, aunque siguen aumentando su masa grasa , continúan por debajo de los término a los 3 años, mientras que los RNPTBN sí logran asemejarse a ellos, al menos a los 18 y 24 meses.

Existen diversos estudios que reflejan datos contradictorios en cuanto a la composición corporal de los RNPT. Recientemente se ha comunicado que los niños prematuros de muy bajo peso al nacimiento alimentados con fórmula enriquecida presentan una masa grasa similar a la de los RNT ya a los cinco meses de edad medida mediante pletismografía (271), pero la mayoría reflejan menor cantidad de masa grasa incluso en etapas posteriores (209, 213). Nuestro estudio aporta un dato más, reflejando que la composición corporal no sólo depende de la prematuridad, sino del estado nutricional en que los niños son dados de alta.

Por otra parte, y conociendo que la evolución de la curva ponderal de todos los grupos sigue un trayecto ascendente, podríamos inferir que el hecho de que se produzca una ganancia de masa grasa puede ser únicamente un reflejo del ascenso de peso. Si analizamos la ganancia de masa grasa (estudiada como incremento mensual de la misma), se observa que ésta es significativamente superior en el grupo de RNPTMN con respecto a los otros dos grupos únicamente en el periodo de tiempo comprendido entre los 6 y los 12 meses. En este periodo también existe un aumento significativo de la puntuación z de peso y talla en este mismo grupo, por lo que este incremento podría ser únicamente un reflejo de la evolución en la antropometría: si el peso aumenta, lo hace también la cantidad total de masa grasa. Sin embargo, a partir de los 24 meses, se produce un nuevo periodo de recuperación de los parámetros antropométricos en los pacientes malnutridos, que no se traduce en aumento de la velocidad de ganancia de masa grasa. Podríamos asumir, por tanto, que en ese periodo el incremento de peso se debe sobre todo a una ganancia de masa magra.

Los niños prematuros clasificados como bien nutridos al alta, por el contrario, aun cuando no inician una recuperación significativa de la puntuación z de peso hasta los 24 meses y no llegan nunca a igualar a los RNT, ya a los 18 meses muestran un contenido total de masa grasa que es similar al de los RNT, esto nos llevaría a pensar que, la masa

magra de los RNPTBN es inferior a la de los términos, y que , al corregir la masa grasa por el peso, los bien nutridos podrían tender a tener un mayor porcentaje de masa grasa que los RNT. Estos datos serían similares a lo observado por Cooke en prematuros hasta los 12 meses (207). Debemos entonces analizar el porcentaje de masa grasa y el índice de masa grasa para ver si este hecho es realmente así.

8.2.2. Porcentaje de masa grasa. Índice de masa grasa

Al igual que ocurría con la cantidad de masa grasa total, los niños prematuros malnutridos al alta (RNPTMN) tienen un porcentaje de masa grasa inferior al de los RNPTBN y RNT a lo largo de todo el estudio. Por el contrario, los RNPTBN igualan a los RNT a partir de los 18 meses. Lo mismo sucede con el índice de masa grasa.

Si nos fijamos en la evolución del porcentaje de masa grasa entre los distintos grupos a lo largo del tiempo, encontramos que nuestra población de RNPTMN muestra una evolución diferente a la de los RNT: mientras que en los primeros se produjo un aumento del porcentaje de masa grasa (de media +1,9%, que aun no siendo significativo por si mismo sí lo es al comparar la evolución entre grupos), en los RNT este porcentaje fue disminuyendo de forma progresiva pasando de $27,2 \pm 5$ a $22,5 \pm 4,4$ a los 36 meses (es decir, -4,7% de media entre los 6 y los 36 meses, siendo la reducción más pronunciada en el periodo comprendido entre los 6 y los 12 meses). Este mismo comportamiento lo encontramos al analizar el índice de masa grasa: existe un incremento en los RNPTMN entre los 6 y los 36 meses, mientras que en el caso de los RNT éste disminuye (es de -0,093 en RNT y de +0,005 en los RNPTMN).

En resumen, los niños prematuros clasificados al alta como malnutridos (RNPTMN) muestran un aumento del porcentaje de masa grasa entre los 6 y los 12 meses (hemos dicho que es en esta franja de edad en la que se produce una recuperación de los parámetros antropométricos, tanto peso, talla como perímetro cefálico) que se mantiene prácticamente estable con posterioridad, hasta los 36 meses, en que observamos las cifras máximas de porcentaje de masa grasa. Por el contrario, en los niños nacidos a término (RNT) los porcentajes más elevados de masa grasa se observan a los 6 meses, y

posteriormente van disminuyendo progresivamente. En cuanto a los prematuros clasificados como RNPTBN, el porcentaje de masa grasa se mantiene prácticamente estable durante estos primeros tres años de vida, por lo que la aproximación progresiva a las cifras del término se debe mayoritariamente a los cambios en el porcentaje de masa grasa que experimenta éste último. Recordemos que en los RNPTBN también se producía un aumento de la puntuación z de los parámetros antropométricos entre los 6 y 12 meses (aunque menor que en los RNPTMN, de hecho no llega a alcanzar niveles de significación). Esto nos lleva a la conclusión de que la recuperación en este periodo de tiempo se realiza de forma diferente en los dos grupos de pretérminos, aumentando el peso de los clasificados como bien nutridos de forma proporcional en forma de masa magra y grasa (el porcentaje de esta última no varía) mientras que en los RNPTMN, que experimentan un crecimiento recuperador mayor, lo hace aumentando de forma predominante la masa grasa. De nuevo entonces debemos preguntarnos cuál de estos caminos es más beneficioso a largo plazo, ya que existen numerosos estudios que asocian la ganancia rápida de peso y grasa con la aparición de síndrome metabólico y efectos adversos cardiovasculares a largo plazo (33) (48, 272, 273)

En los estudios realizados en RNT, como los publicados por Fomon (304) (161) (204) utilizando otros métodos de medida, se obtienen resultados similares en cuanto a la evolución del porcentaje de masa grasa. Si no analizamos la evolución, sino los valores brutos del porcentaje de masa grasa obtenidos, vemos que en nuestro estudio los porcentajes de masa grasa de los RNT son superiores en todas las edades a los establecidos por este autor, pero, sin embargo, son inferiores a los establecidos por Butte (161). Esto podría deberse tanto a la diferencia de metodología utilizada (TOBEC, métodos de dilución y modelo multicompartimental en los estudios mencionados) como a la existencia de diferencias reales en las distintas poblaciones analizadas. Creemos que, puesto que el propósito fundamental de nuestro estudio es comparar la composición corporal a lo largo del tiempo entre RNPT y RNT, y que, ya que de producirse un error en la estimación del porcentaje de masa grasa, ésta se traduciría en todos los sujetos; los resultados de obtenidos en nuestro estudio son los más válidos a la hora de establecer dichas comparaciones. Por otra parte, la densitometría es considerada en muchos lugares como el patrón oro para la

determinación de la masa grasa, tanto por su precisión al estimar ésta y otros componentes corporales (135, 136) como por su inocuidad y sencillez de manejo (134) . En estudios animales (comparando los valores medidos por densitometría con los obtenidos mediante análisis de cadáveres) se ha visto que cuando el peso es superior a seis kilos, la precisión y reproductibilidad de la densitometría para estimar el contenido mineral óseo son muy altos, si bien en cuanto a la estimación de la masa grasa se suelen producir errores importantes de sobreestimación (274) . En los estudios realizados en niños, los resultados en cuanto a la precisión exacta en la medida de la masa grasa son discordantes: en algunos ésta se sobreestimaba en sujetos con bajo porcentaje de masa grasa (301) mientras que en otros estudios publicados la masa grasa se infraestimaba en sujetos con bajo porcentaje de masa grasa (149). Sin embargo, existe un amplio consenso de que al aplicar las ecuaciones de corrección adecuadas los resultados de la densitometría son extremadamente fiables. También parece claro que la densitometría es una técnica válida en cuanto a la valoración de cambios en la composición corporal del neonato (275) .

El comportamiento de los RNPTMN es similar al descrito en otros estudios publicados con respecto a que éstos mantienen un porcentaje de grasa inferior al de los términos, al menos durante el primer año de vida (207) , aunque hay estudios que demuestran que el porcentaje de masa grasa continua siendo inferior al de los términos incluso a los 8 y 12 años (209) . Alguno de estos estudios relacionan el contenido graso con la edad gestacional y una puntuación z peso mayor al nacimiento (210) (recordemos que nuestros pacientes bien nutridos a las 36 semanas de edad gestacional tenían un peso al nacimiento significativamente superior al de los pacientes pretérmino desnutridos a las 36 semanas). Así, (276) Beltrand describe un aumento del porcentaje de masa grasa a lo largo del primer año de vida en recién nacidos a término malnutridos, que además se relaciona de forma inversa con el crecimiento intrauterino. Sin embargo, en los prematuros, y en base a nuestros datos, este aumento de los depósitos de masa grasa no lleva a un exceso con respecto a los RNT, sino que a pesar de él, incluso a los 36 meses, los RNPTMN siguen teniendo un porcentaje de masa grasa significativamente inferior al de los RNT. Estos cambios en el porcentaje de masa grasa se han relacionado con cambios en la concentración de leptina (277) . También se ha relacionado la cantidad de masa grasa con la mayor

ganancia de peso tanto en los tres primeros meses como a lo largo del primer año (214), sugiriendo que una recuperación precoz puede conducir a un mayor porcentaje de masa grasa a largo plazo. Además, y aunque nosotros no disponemos de datos de composición corporal al nacimiento, según otros autores (204) (161) es en el periodo de tiempo comprendido entre los 0 y los 6 meses cuando se produce un incremento del porcentaje de masa grasa en los términos, y, por tanto, podríamos pensar que el comportamiento de los RNPTMN sea similar a éstos, aunque diferido en el tiempo.

En resumen, en nuestra población la situación nutricional a las 36 semanas de edad gestacional condiciona la composición corporal posterior, de tal forma que los pacientes considerados bien nutridos a dicha edad a los 18 meses ya han conseguido una composición corporal similar a la de los términos (considerados “sanos” al ser nuestro modelo de referencia). Sin embargo, recordemos que ningún grupo de prematuros lograron asemejarse a los términos en cuanto al peso, la talla o el perímetro cefálico. Por tanto, el tener una composición corporal más parecida a la de los términos podría ser un reflejo de que, efectivamente, la evolución de este grupo de pacientes es más parecida a la de los niños considerados sanos, o bien también cabría la posibilidad de que sea justamente este grupo de prematuros, que tienen unos porcentajes e índices de masa grasa mayores a los de los niños malnutridos en todos los puntos hasta los 36 meses, el que presente un mayor riesgo de problemas asociados al crecimiento recuperador, beneficiándose por tanto los malnutridos de su situación de desnutrición. Para resolver estas dudas es fundamental un seguimiento a largo plazo que permita valorar la aparición de problemas metabólicos en el grupo de prematuros.

Debemos reseñar que nuestro estudio tiene una limitación importante, y es que por el método de medida empleado, no somos capaces de diferenciar entre grasa troncular y periférica, connotación importante ya que sabemos que la distribución de la grasa, además de la cuantía de la misma, tiene implicaciones pronósticas en cuanto a la aparición de problemas metabólicos a largo plazo (37-39). Como única medida de grasa troncular/periférica disponemos de las medidas de pliegues (la relación pliegue tricípital/subescapular ha sido propuesta como medida indirecta de esta relación (226, 227) y en este índice no hemos observado diferencias entre los tres grupos del estudio, salvo a los 18 meses, en que

los tres son diferentes entre sí. Sin embargo, y dado lo indirecto de la medida, y la existencia de estudios obtenidos a partir de resonancia magnética, mucho más fiables y precisos, que avalan la existencia de una mayor adiposidad central en el pretérmino, no somos capaces de establecer conclusiones al respecto.

8.3. *MASA MAGRA (ACT)/%MASA MAGRA/ ÍNDICE DE MASAS MAGRAS A PARTIR DE AGUA CORPORAL TOTAL*

Al igual que sucedía con la masa grasa, los RNPTMN tienen un contenido total de masa magra inferior al de los RNT durante los 3 primeros años de vida. Lo mismo sucede con los RNPTBN, que también presentan una masa grasa inferior a la de los término (excepto a los 6 meses, en que el contenido total de masa magra en estos dos grupos es similar, aunque con $p=0,05$). Sin embargo, recordamos que la cantidad total de masa grasa en RNT y RNPTBN no mostraba diferencias a partir de los 18 meses, es decir, que parece que los bien nutridos se igualan más rápidamente a los término en cuanto a masa grasa total (aun cuando no lo hagan en el peso total), que en masa magra.

Hemos utilizado las mediciones obtenidas mediante impedanciometría para determinar la cantidad de masa magra con el fin de obtener una estimación independiente de la densitometría y así poder analizar los datos sin tener en cuenta que las estimaciones reflejarían de forma indirecta los errores cometidos en la medición de la masa grasa. Existen varios estudios que reflejan la composición corporal del término y del pretérmino en base a impedanciometría (204, 212), ampliamente utilizada en investigación clínica. En niños, y aunque existen pocos estudios, los publicados han demostrado su alta tasa de precisión y reproducibilidad (157, 183). Este método ha sido comparado con la medición de composición corporal mediante técnicas de dilución, demostrándose una alta tasa de correlación con los valores de referencia de agua corporal total, intracelular y extracelular (158). También se ha utilizado como medidor de la malnutrición protéico-calórica en niños (159). Carla Fjeld (160) desarrolló ecuaciones predictivas en niños tomando como método de referencia la valoración del agua corporal total obtenida mediante métodos de dilución, obteniendo resultados comparables con ambos métodos en niños de entre 3 y 30 meses .

Con respecto al estudio de referencia en RNT de Butte, (161) con medición de agua corporal total a partir de la administración de agua marcada con deuterio, y en el que proporciona medidas de composición corporal para RNT hasta los 2 años de edad, nosotros obtuvimos valores superiores de masa libre de grasa en los RNT en todos los puntos analizados. Nuestros valores para el RNT son más parecidos a los establecidos por Fomon en 1982 (304). De nuevo, y al igual que sucedía cuando comparábamos los resultados de nuestro estudio en cuanto a la masa grasa, nos hallamos ante la dificultad de estar utilizando distintos métodos de medida y distintas poblaciones. En cuanto a los valores en el pretérmino, no existen unos datos comparables, ya que la mayoría de los estudios publicados o bien no proporcionan datos concretos para cada edad, sino que muestran el comportamiento de los distintos componentes del cuerpo a lo largo del tiempo (207), o bien son estudios de intervención en que los datos se hayan separados según el grupo asignado (278). Además, la mayoría de los artículos publicados se centran sobre todo en el análisis de la masa grasa, por lo que resulta difícil establecer comparaciones.

Como ambos grupos de pretérminos difieren de los términos en cuanto al peso total a lo largo de todo el estudio, creemos que contenido total de masa magra no puede ser considerado como un valor de utilidad para definir qué ocurre con la composición corporal de los niños prematuros. Por el contrario, resultan mucho más esclarecedores tanto el porcentaje como el índice de masa magra.

Analizando ahora qué sucede con el índice y el porcentaje de masa magra, éste es similar en RNT y RNPTBN en todos los puntos (salvo el porcentaje de masa magra a los 12 meses), mientras que a la hora de comparar RNPTMN con RNT estos últimos tienen un IMM y un porcentaje de MM significativamente menores al de los RNPTMN a lo largo de los tres primeros años de vida. Por tanto, la composición corporal del malnutrido difiere de la de los RNT tanto en masa grasa como en masa magra, teniendo el malnutrido un porcentaje de masa grasa inferior (aunque va aumentando a lo largo de los tres primeros años) y un porcentaje de masa magra superior (aunque va disminuyendo a lo largo de los tres primeros años). Es decir, de nuevo observamos cómo la composición corporal del pretérmino malnutrido tiende a igualar a la del RNT, si bien no lo logra durante los 3 primeros años de vida. Por el contrario, el RNPTBN que lograba igualar a los RNT en

porcentaje de masa grasa ya desde los 18 meses, siempre muestran porcentajes de masa magra similares al RNT: su composición corporal de nuevo se asemeja de forma mucho más precoz a la del término, pudiendo entonces reafirmar que el estado nutricional de los prematuros a las 36 semanas de edad posmenstrual (fecha próxima al alta hospitalaria) condiciona la composición corporal de los niños a lo largo de los tres primeros años de vida, siendo mucho más parecidos a los RNT aquellos prematuros mejor nutridos a esta edad. De nuevo, deberemos establecer en estudios futuros si el ser más parecido al modelo de referencia de forma más precoz es o no beneficioso a largo plazo, puesto que conocemos las consecuencias metabólicas adversas de realizar un crecimiento recuperador rápido, si bien debemos resaltar que en nuestro estudio y aun cuando la composición corporal entre unos y otros se iguale, no ocurre lo mismo con el peso, talla ni perímetro cefálico, no llegando a igualar ninguno de los grupos de prematuros al grupo control. Debemos recordar además que en nuestros datos, los niños clasificados como RNPTBN a las 36 semanas de edad gestacional tenían ya desde el nacimiento un peso significativamente superior al del los RNPTMN, y que el peso al nacimiento y la relación peso/talla de por sí también se han relacionado con la masa magra a largo plazo (279) (280)

Estos datos expuestos concuerdan con la literatura existente , que refleja un contenido de masa magra en el RNPT menor que el del RNT (207) (212, 213, 281), aunque similar si se corrige por el peso (expresado aquí como porcentaje de masa magra) (207).

8.4. CONTENIDO MINERAL ÓSEO (CMO)

El contenido mineral óseo se incrementó progresivamente con la edad. En cuanto al análisis estadístico de los datos, los dos grupos de prematuros mostraron un CMO menor que el de los términos en todos los puntos analizados (únicamente no es significativo a los 18 meses entre los RNPTBN y los RNT). Si analizamos ahora las diferencias entre RNPT, vemos que el CMO de los RNPTBN es superior al de los RNPTMN a partir de los 18 meses. En cuanto a la evolución de los grupos a lo largo del tiempo, sólo se observan diferencias en el grupo de RNPTMN-RNT entre los 24 y los 36 meses (mayor ganancia en los RNT).

El contenido mineral óseo es el resultado del depósito tanto de mineral, como de la síntesis de hidroxapatita, y, por tanto, entre sus principales condicionantes se encuentra el peso, que es el responsable de más del 90-95% de la varianza del mismo (282). Así pues, y como el peso aumenta de forma progresiva con la edad, resulta lógico que el CMO también lo haga. Otros factores asociados con el CMO son la edad, talla y área ósea (282, 283), por lo que al ir estas variables aumentando resulta coherente que el contenido mineral óseo también lo haga. Esta correlación entre peso y CMO también podría explicar las diferencias que encontramos entre RNPT y RNT: si tenemos en cuenta que el peso y la talla de nuestros prematuros son significativamente menores que los de los RNT a lo largo de todo el seguimiento, resulta lógico que el contenido mineral óseo también lo sea.

Alrededor del 80% del depósito de calcio y fósforo en el esqueleto del recién nacido se produce entre las 25 y las 40 semanas de edad gestacional (284), por lo que resulta fundamental asegurar una adecuada mineralización durante el ingreso. Sabemos que ésta depende fundamentalmente de factores dietéticos, genéticos, hormonales y mecánicos (285). Nuestros niños prematuros recibieron hasta el momento del alta bien leche de prematuros (con los contenidos de calcio y fósforo recomendados), o bien leche materna suplementada, por lo que los requerimientos minerales durante la etapa de nutrición enteral se ajustaron a los recomendados. En cuanto a la administración de calcio y fósforo cuando la nutrición se realizó por vía parenteral, en nuestro hospital ésta generalmente es de 2 meq/kg/día de calcio y de 1 meq/kg/día de fósforo, aunque se modificó según los datos bioquímicos de los pacientes. A pesar de estos aportes, y aunque sabemos que la ingesta también es determinante en la adquisición de material mineral óseo (286) y como pone de manifiesto nuestro estudio, es fundamentalmente el estado nutricional al alta el que condiciona la mineralización posterior. Así, a partir de los 18 meses la mineralización en los prematuros bien nutridos es superior a la de los malnutridos, manteniéndose estas diferencias al menos hasta los tres años. Este dato no se haya reflejado en la literatura existente hasta el momento, y refleja la importancia del estado nutricional al alta. En cualquier caso, debemos tener en cuenta que nosotros no hemos analizado nuestros datos corrigiendo el contenido mineral óseo por el peso, y que, aunque algunos estudios sostienen que este resultado se

mantiene con dicha corrección (287, 288), otros encuentran una normalización de los parámetros de CMO al ajustar por área ósea y tamaño óseo (289).

Para que se produzca una mineralización adecuada, además de la existencia de aportes adecuados de calcio y fósforo mencionados con anterioridad, también resultan fundamentales los movimientos realizados por el feto contra las paredes uterinas, así, es la existencia de una necesidad creada por las fuerzas musculares la que implicaría que las células óseas aumentaran la superficie ósea y que ésta se mineralizara (285) (290). Como consecuencia de la privación que sufren los niños prematuros durante su ingreso, tanto por su escasa movilidad espontánea como por la inexistencia de movilidad contra resistencia (la barrera uterina), a la edad de término ya presentan valores de contenido mineral óseo menores que los RNT (287, 291) . Nosotros no disponemos de los datos del CMO al nacimiento, pero nuestros datos sí concuerdan con el hecho de que los prematuros al alta tengan un déficit tan importante de CMO que no sean capaces de remontarlo en los tres primeros años de vida. Los valores obtenidos durante el primer año de vida concuerdan con los publicados por otros autores en este primer año (207), pero además hemos obtenido datos sobre la mineralización en los recién nacidos prematuros en los primeros tres años de vida, comparándolos con datos de RNT de las mismas características y analizados con el mismo densitómetro, por lo que pueden constituir un modelo de referencia sobre la evolución de la composición corporal en los prematuros (los modelos publicados hasta ahora únicamente evalúan longitudinalmente el primer año de vida, y la densitometría constituye un método muy preciso para la estimación del contenido mineral óseo, mostrando cifras muy similares a las obtenidas mediante el análisis de cenizas (274)

Con respecto a las diferencias entre RNPTBN y RNT, resulta también especialmente llamativo que a los 18 meses no existan diferencias entre los dos grupos y a los 24 casi no seamos capaces de detectarlas (el nivel de significación a los 24 meses es de 0,047, rozando el límite), pero de nuevo muestren diferencias a los 36 meses. Si bien a los 18 meses tuvimos muchas pérdidas entre los RNT, estos resultados podrían ser también un reflejo de lo que ocurre antropométricamente: hemos visto que el crecimiento longitudinal, así como el peso, entre los 24 y los 36 meses fue más rápido en los pretérminos, mientras

que el aumento del CMO entre los 24-36 meses es mayor en los RNT. Es decir, parece que los pretérminos experimentan crecimiento recuperador en peso y altura en este periodo, y que, si bien este es el principal condicionante del CMO, puede ser que inicialmente el crecimiento longitudinal rápido haga que los huesos depositen trabécula ósea, pero que ésta esté peor mineralizada: los RNPTBN aumentan en longitud, pero sus huesos no llegan a mineralizarse de forma adecuada, al menos en este momento, ya que sí parece que más tarde lo hacen según la mayoría de los datos publicados (289, 292). Conociendo este hecho, sería fundamental evaluar si podemos revertir esta situación mejorando el aporte nutricional o la actividad física (290) en este periodo de rápido crecimiento, e incluso con posterioridad, puesto que se ha demostrado que la ingesta influye positivamente tanto en el CMO como en la DMO(293)

En nuestra población todos los niños pretérminos y la mayor parte de los término recibieron como suplemento 400 UI diarias de vitamina D3 hasta el año de vida, por lo que parece que las necesidades hormonales están adecuadamente cubiertas (294). Sin embargo, los aportes nutricionales con posterioridad al alta fueron subóptimos según los datos publicados, habiéndose demostrado un mayor CMO a los 12 meses en los niños prematuros alimentados con leche de prematuros con respecto a la leche de término durante los seis primeros meses de vida (278) .

En cuanto al efecto de los corticoides antenatales y postnatales, más del 80% de nuestros niños recibieron corticoides prenatales, si bien la administración de los mismos de forma prenatal, si bien suprime el turnover al nacimiento, no parece influir al año de vida (295). Los corticoides postnatales sí parecen tener influencia en la mineralización (288, 296), aunque es difícil separar esta influencia de la causa que origina la necesidad de utilización de corticoides postnatales (generalmente una displasia broncopulmonar que también condiciona peor estado nutricional y menor movilidad), pero en nuestros niños la utilización de los mismos fue muy escasa (de un 8,3% en los RNPTMN y de un 5,1% en los RNPTBN respectivamente).

8.5. DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La densidad mineral ósea se incrementó paulatinamente con la edad. Se demostraron diferencias estadísticamente significativas a los 6, 12 y 36 meses entre el grupo de prematuros (ya fueran malnutridos o bien nutridos) y los niños a término. Los dos grupos de prematuros no mostraron diferencias en cuanto a la densidad mineral ósea en ninguno de los tiempos. En cuanto a la evolución de los grupos a lo largo del tiempo, esta se comportó en los tres casos de forma similar.

La densidad mineral ósea depende de los parámetros antropométricos, por lo que generalmente no se considera demasiado útil en el seguimiento de los pacientes, y se prefiere la utilización del contenido mineral óseo o de la relación contenido mineral óseo/área ósea. La densidad ósea se refiere a la atenuación que sufre la radiación al pasar a través del hueso. Es decir, que puede ser alta bien porque el hueso esté muy mineralizado (mayor densidad física) o porque el tamaño del mismo sea mayor (el recorrido del haz al pasar a través de un camino más largo sufrirá también mayor atenuación). Por tanto, una menor densidad ósea no tiene por qué implicar que los huesos estén peor mineralizados (297). Sabemos que la DMO en neonatos y durante los dos primeros años de vida tiene una alta correlación con el peso, la talla, la edad y el área corporal (283). Así, nuestros datos pueden ser meramente un reflejo de que, efectivamente, el peso y la talla son menores en los pretérminos que en los RNT, y no de que realmente la densidad física de los huesos sea diferente. Sin embargo el hecho de que la DMO en los pretérminos malnutridos sea similar al de los RNPTBN, a pesar de que esos últimos tienen mayor peso y talla hace suponer que existan además otros factores que influyen en la DMO.

Por otra parte, sabemos que tras un parto prematuro, el depósito de material mineral óseo disminuye en relación con el crecimiento longitudinal de los huesos, con la consiguiente reducción aparente de la DMO (298). Con respecto a los datos publicados, los valores obtenidos en nuestro estudio fueron superiores a los existentes hasta el momento (207). Esto podría deberse tanto a diferencias reales en las poblaciones como a la utilización de distinto densitómetro y software (el estudio de Cooke utiliza el densitómetro

Hologic). Resulta, por tanto, difícil la comparación aunque sí coincidimos en la evolución ascendente de la DMO.

En cuanto al comportamiento con respecto a los términos, en nuestro estudio la DMO sigue siendo inferior a la de los RNT a la edad de 3 años, si bien no podemos descartar un crecimiento recuperador posterior. En estudios en adultos (entre 22 y 24 años,) existen datos dispares, desde estudios que encuentran una menor DMO en los pretérminos a una edad de 22 años (299), a otros que no encuentran diferencias significativas con respecto a los términos (300). Sin embargo, resulta curioso observar que a los 18 y 24 meses la DMO en los RNPT no muestra diferencias con respecto a los RNT. Esto podría ser un reflejo de que la mineralización en prematuros no es tan deficiente, y que refleja sobre todo los cambios en la evolución antropométrica: ambos grupos se están aproximando pero al producirse un aumento de la puntuación z de peso y talla en el grupo de prematuros entre los 24 y 36 meses, los valores de DMO se alejan de nuevo, presuponiendo una inadecuada mineralización por tanto de los huesos en este periodo que quizá sería potencialmente corregible adecuando la ingesta y los estímulos mecánicos (ejercicio).

8.6. CONTENIDO MINERAL ÓSEO/MASA MAGRA

Por último, y como el peso (282) y la masa muscular (301) se consideran uno de los mayores determinantes del CMO, y con el fin de evitar potenciales errores de confusión, decidimos ajustar el contenido mineral óseo a la masa magra obtenida mediante impedanciometría. Así obtuvimos el índice CMO/MM.

Los pretérminos obtuvieron valores similares en CMO/MM en todos los puntos del análisis. Ésto demuestra que, a pesar de que los prematuros malnutridos tienen un peso inferior al de los RNPTBN, y una puntuación zeta de talla también inferior a la de los bien nutridos hasta los 18 meses de edad, cuando se eliminan estos posibles factores de confusión el CMO es similar en ambos grupos. Además, salvo a los 6 meses de edad corregida el cociente CMO/MM es similar entre pretérminos bien nutridos y términos,

reflejando así la posible influencia del estado nutricional al alta en la mineralización ósea. Estos datos sugieren que si somos capaces de mejorar nutricionalmente a nuestros pretérminos, de forma que sus parámetros antropométricos se asemejen más al modelo de referencia, probablemente obtengamos cifras de mineralización ósea muy similares a las de los recién nacidos término.

Existe un estudio que demuestra normalización de los parámetros de mineralización ósea en niños prematuros a los 7 años de edad, edad en que dicho grupo de niños también normalizó sus parámetros antropométricos (302) Los malnutridos, sin embargo, muestran mayores diferencias con los términos (distintos a los 6, 12 y 36 meses), pero debemos recalcar que este último grupo ya en el momento del nacimiento presentaba un peso y una puntuación zeta inferior al grupo de bien nutridos, así que pudiera ser que estas diferencias estén ya presentes intraútero.

8.7. ECUACIÓN PREDICTIVA DEL PORCENTAJE DE MASA GRASA A PARTIR DE PLIEGUES CUTÁNEOS

Como hemos mencionado con anterioridad, la densitometría constituye el patrón oro para la medición del porcentaje de masa grasa. Sin embargo, es una técnica que requiere un personal entrenado, un aparato específico y cuya ejecución resulta compleja en pacientes tan pequeños, ya que se requiere su total inmovilidad lo que en la mayoría de las ocasiones no es fácil de conseguir. Por eso resulta sumamente interesante el disponer de una técnica sencilla, barata e inocua, cuya ejecución en la consulta de seguimiento no conlleve un tiempo excesivamente largo, y, por supuesto, cuyos resultados sean fiables. La medición de pliegues cutáneos reúne todas estas condiciones, aunque, por otra parte, los resultados a partir de las distintas ecuaciones propuestas por diversos autores (Deurenberg, Slaughter, Brook) (179) (178, 180) eran tan dispares que nos hacían dudar de su utilidad práctica para nuestros pacientes. A raíz de ello decidimos construir nuestra propia ecuación con el fin de poder utilizarla con la mayor seguridad posible. Para ello utilizamos los resultados de la densitometría y los comparamos con los obtenidos a partir de pliegues

cutáneos. A continuación probamos distintos modelos obteniendo la ecuación reflejada en el apartado “ resultados”, que proporciona un ajuste mucho mejor que los modelos previos. Proponemos, por tanto, la utilización de dicha ecuación en nuestra población con el fin de poder llevar a cabo un seguimiento estrecho y sencillo de la evolución nutricional de nuestros pacientes.

9.CONCLUSIONES

- La situación nutricional a las 36 semanas de edad posmenstrual condiciona la antropometría, el inicio del crecimiento recuperador, así como la composición corporal de los recién nacidos de muy bajo peso a lo largo de los tres primeros años de vida.
- Tras las 36 semanas de edad posmenstrual y hasta los seis meses de edad corregida se produce un estancamiento o disminución de la puntuación z de los parámetros antropométricos de los prematuros que los distancian aún de forma más evidente de los recién nacidos término.
- En nuestra población, todos los recién nacidos pretérminos independientemente de su estado nutricional, experimentan crecimiento recuperador de peso y talla a lo largo de los tres primeros años de vida. En ninguno de los dos grupos se produjo un aumento de la puntuación z de perímetro cefálico con respecto a la de las 36 semanas de edad posmenstrual.
- La composición corporal a lo largo de los tres primeros años de vida del recién nacido pretérmino, tiende a asemejarse a la del término, pero el estado nutricional al alta condiciona la composición corporal a lo largo de los tres primeros años de vida:
 - Los recién nacidos pretérmino bien nutridos se asemejan al recién nacido término en cuanto a su masa grasa (porcentaje e índice) ya desde los 18 meses de edad corregida, y su masa magra (índice y porcentaje) es similar a la del recién nacido término en todo el estudio (salvo el porcentaje de masa magra a los 12 meses, mayor en pretérminos bien nutridos).
 - Los recién nacidos pretérmino mal nutridos, a pesar de experimentar un aumento en el porcentaje e índice de masa grasa a lo largo de los tres primeros años de vida (proceso inverso al que sufren los recién nacidos término), continúan por debajo de los recién nacidos término a los tres años de edad. Su masa magra también difiere de la del recién nacido término.
 - El contenido mineral óseo no se encuentra tan influenciado como la masa grasa y magra por la situación nutricional al alta como por los parámetros antropométricos, siendo el contenido mineral óseo de todos los recién nacidos pretérmino inferior al de los recién nacidos término durante los tres primeros años. Cuando se corrige por la masa magra sí observamos una posible influencia

de la situación nutricional a las 36 semanas de edad posmenstrual, ya que a partir de los 12 meses de edad corregida no encontramos diferencias entre el grupo de los pretérmino bien nutridos y los recién nacidos a término.

- La densidad mineral ósea en ambos grupos de prematuros no muestra diferencias significativas durante los tres primeros años de vida, y es inferior a la de los términos a los 6,12 y 36 meses.
- La aplicación de las ecuaciones existentes para valorar la masa grasa a partir de la medición de pliegues cutáneos constituye una aproximación fiable para estimar la evolución de la masa grasa, si bien esta aproximación mejora y resulta más próxima a los datos obtenidos mediante densitometría (patrón oro) cuando aplicamos la ecuación obtenida en este estudio.

10. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Embleton ND, Cooke RJ. Protein requirements in preterm infants: effect of different levels of protein intake on growth and body composition. *Pediatr Res. United States* 2005. p. 855-60.
2. Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernández Pérez C, et al. Reduced postnatal growth in very low birth weight newborns with GE < or = 32 weeks in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(3):206-12.
3. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990;301(6761):1111.
4. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2179.
5. Hofman PL, Regan F, Cutfield WS. Prematurity--another example of perinatal metabolic programming? *Horm res*. 2006;66(1):33.
6. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*. 1998;351(9097):173.
7. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet*. 2000;355(9221):2135.
8. Dorronsoro Martin ISdP, M.Perez Rodriguez,J.JArabo,R.M. Do prenatal growth and illness influence postnatal growth in very low birth weight infants? : *Biol. Neonate*; 2006. p. 277.A.
9. Sauer PJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2): 608S-13S.
10. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 1963;32:793.
11. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966;37(3):403.
12. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):163.
13. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010;125(2):e214.
14. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinye M.. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretermino y a termino (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002) *An Pediatr* . 2004;60(5):406..
15. Carrascosa Lezcano A, Ferrandez Longas A, Yeste Fernandez D, Garcia-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional.*An Pediatr*. 2008;68(6):544.
16. Cooke RW. Conventional birth weight standards obscure fetal growth restriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(3):F189.

17. Ehrenkranz RA. Estimated fetal weights versus birth weights: should the reference intrauterine growth curves based on birth weights be retired? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(3):F161.
18. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Lucas PJ, Crowle P, et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet.* 1990;335(8704):1477.
19. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ (Clinical research ed).* 1998;317(7171):1481.
20. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics.* 2006;118(1):e115.
21. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Davis JA, Bamford MF, et al. Early diet in preterm babies and developmental status in infancy. *Arch Dis Child.* 1989;64(11):1570.
22. Gross SJ, Kosmetatos N, Grimes CT, Williams ML. Newborn head size and neurological status. Predictors of growth and development of low birth weight infants. *Am J Dis Child (1960).* 1978;132(8):753.
23. Vohr BR, Oh W. Growth and development in preterm infants small for gestational age. *J Pediatr.* 1983;103(6):941.
24. Cooke RW. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(1):F17.
25. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1253.
26. Georgieff MK, Hoffman JS, Pereira GR, Bernbaum J, Hoffman-Williamson M. Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr.* 1985;107(4):581.
27. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2003;143(2):163.
28. Hutton JL, Pharoah PO, Cooke RW, Stevenson RC. Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed .* 1997;76(2):F75.
29. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed .* 2000;82(3):F208.
30. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr.* 2003;142(5):463.
31. Metcalfe NB, Monaghan P. Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trend Ecol Evol (Personal edition).* 2001;16(5):254.
32. Hales CN. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr (Oslo, Norway : 1992)Supplement.* 1997;423:184.
33. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation.* 2004;109(9):1108.

34. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* (Clinical research ed). 1999;318(7181):427.
35. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*. 1976;295(7):349.
36. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):735.
37. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet*. 1996;348(9037):1264.
38. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* . 1998;317(7153):241.
39. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet*. 1996;348(9040):1478.
40. Moore SE, Halsall I, Howarth D, Poskitt EM, Prentice AM. Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition. *Diabet Med*. 2001;18(8):646.
41. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension? *Kidney Int Sup*. 1996;55:S30.
42. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*. 1997;350(9082):953.
43. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938.
44. Reynolds RM, Phillips DI. Long-term consequences of intrauterine growth retardation. *Horm Res*. 1998;49 Suppl 2:28.
45. Martos-Moreno GA, Barrios V, Saenz de Pipaon M, Pozo J, Dorronsoro I, Martinez-Biarge M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(3):381-9. Epub 2009/06/30.
46. Pitts GC. Cellular aspects of growth and catch-up growth in the rat: a reevaluation. *Growth*. 1986;50(4):419.
47. Robinson SM, Wheeler T, Hayes MC, Barker DJ, Osmond C. Fetal heart rate and intrauterine growth. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98(12):1223.
48. Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6(2):241-7.
49. Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Am J Hum Biol*. 2009;36(5):445.
50. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* (Clinical research ed). 2001;322(7292):949.
51. Joglekar CV, Fall CH, Deshpande VU, Joshi N, Bhalerao A, Solat V, et al. Newborn size, infant and childhood growth, and body composition and cardiovascular

disease risk factors at the age of 6 years: the Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes* (2005). 2007;31(10):1534.

52. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens*. 2000;18(7):815.

53. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;84(6):595.

54. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5):1101.

55. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ (Clinical research ed)*. 1993;307(6918):1524.

56. Finken MJ, Inderson A, Van Montfort N, Keijzer-Veen MG, van Weert AW, Carfil N, et al. Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years: effects of early growth and current body composition. *Pediatr Res*. United States 2006. p. 604-9.

57. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes care*. 1998;21 Suppl 2:B150.

58. Hill DJ, Duvillie B. Pancreatic development and adult diabetes. *Pediatr Res*. 2000;48(3):269.

59. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1401.

60. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595.

61. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ (Clinical research ed)*. 1991;303(6809):1019.

62. Phillips DI, Hirst S, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia*. 1994;37(6):592.

63. Jaquet D, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. No evidence for a major beta-cell dysfunction in young adults born with intra-uterine growth retardation. *Pediatr Diabetes*. 2000;1(4):181.

64. Levy-Marchal C, Jaquet D, Czernichow P. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Semin Neonatol : SN*. 2004;9(1):67.

65. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, Forsen TJ, Laakso M, Osmond C, et al. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes*. 2002;51(7):2321.

66. Jaquet D, Tregouet DA, Godefroy T, Nicaud V, Chevenne D, Tiret L, et al. Combined effects of genetic and environmental factors on insulin resistance associated with reduced fetal growth. *Diabetes*. 2002;51(12):3473.

67. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frolich M, Hille ET, Romijn JA, et al. Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a

population based longitudinal study from birth into adult life. *Diabetologia*. 2006;49(3):478.

68. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):904.

69. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants-what are optimal growth rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45 Suppl 3:S152.

70. Camelo JS, Jr., Martinez FE. Nutritional dilemmas in extremely low birth weight infants and their effects on childhood, adolescence and adulthood. *Jornal de pediatria*. 2005;81(1 Suppl):S33.

71. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* . 1999;81(1):F71.

72. Joannette EA, Reusens B, Arany E, Thyssen S, Remacle RC, Hill DJ. Low-protein diet during early life causes a reduction in the frequency of cells immunopositive for nestin and CD34 in both pancreatic ducts and islets in the rat. *Endocrinology*. 2004;145(6):3004.

73. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition -- implications for the preterm infant. *J Perinatol*. 2005;25 Suppl 2:S2.

74. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child*. 1994;71(4):288.

75. Lewis DS, Bertrand HA, McMahan CA, McGill HC, Jr., Carey KD, Masoro EJ. Prewaning food intake influences the adiposity of young adult baboons. *J Clin Invest*. 1986;78(4):899.

76. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77(1):F4.

77. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol*. 2003;27(4):302.

78. Ehrenkranz RA, Das A, Wragge LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res*. 2011;69(6):522-9. Epub 2011/03/08.

79. Ziegler EE. Malnutrition in the premature infant. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1991;374:58.

80. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):280.

81. Saini J, MacMahon P, Morgan JB, Kovar IZ. Early parenteral feeding of amino acids. *Arch Dis Child*. 1989;64(10 Spec No):1362.

82. Rivera A, Jr., Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res*. 1993;33(2):106.

83. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW, Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res*. 2003;53(1):24.

84. Costa-Orvay JA, Figueras-Aloy J, Romera G, Closa-Monasterolo R, Carbonell-Estrany X. The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. *Nutr J.* 2011;10:140. Epub 2011/12/31.
85. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research N. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2006;148(3):300.
86. Romera G, Figueras J, Rodriguez-Miguel JM, Ortega J, Jimenez R. Energy intake, metabolic balance and growth in preterm infants fed formulas with different nonprotein energy supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* United States 2004. p. 407-13.
87. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol.* 2002;29(2):225.
88. Kashyap S, Heird W. Protein requirements of low birth weight, very low birth weight and small for gestational age infants. Protein metabolism during infancy. Nestle workshop series. 133.
89. Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Zucker C, Dell RB, Ramakrishnan R, et al. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr.* 1988;113(4):713.
90. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001;107(2):270.
91. Thureen P, Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res.* 2005;57(5 Pt 2):95R.
92. Rassin DK. Essential and non essential amino acids in neonatal nutrition. Protein metabolism during infancy. New York: Raven Press Ltd; 1994. p. 183.
93. Nutrition ECo, Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(5):596-603. Epub 2006/05/19.
94. Cooke R. Nutrition of preterm infants after discharge. *Ann Nutr Metab.* 2011;58 Suppl 1:32-6. Epub 2011/07/01.
95. Denne SC. Protein and energy requirements in preterm infants. *Semin Neonatol.* 2001;6(5):377.
96. Sauer PJ, Dane HJ, Visser HK. Longitudinal studies on metabolic rate, heat loss, and energy cost of growth in low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1984;18(3):254.
97. Carr BJ, Denne SC, Leith CA. Total energy expenditure in premature and term infants in early postnatal life. *Pediatr Res.* 2000;47:284A.
98. Leitch CA, Ahlrichs J, Karn C, Denne SC. Energy expenditure and energy intake during dexamethasone therapy for chronic lung disease. *Pediatric research.* 1999;46(1):109.
99. Hulzebos CV, Sauer PJ. Energy requirements. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(1):2.
100. Hay WW, Jr., Thureen PJ. Early postnatal administration of intravenous amino acids to preterm, extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006;148(3):291.

101. Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants:current issues. *J Pediatr.* 2006;149:S.80.
102. Carver JD, Wu PY, Hall RT, Ziegler EE, Sosa R, Jacobs J, et al. Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge. *Pediatrics.* 2001;107(4):683.
103. Lucas A, Bishop NJ, King FJ, Cole TJ. Randomised trial of nutrition for preterm infants after discharge. *Arch Dis Child.* 1992;67(3):324-7.
104. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990;336(8730):1519.
105. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(1):F11.
106. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet.* 2001;357(9254):413.
107. Schanler RJ, Schulman RJ, Lau C. Growth of premature infants fed fortified human milk. *Pediatr Res.* 1997;41:240A.
108. Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2007;(4)(4):CD002972.
109. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2007;(4)(4):CD002971.
110. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiological Reviews.* 2000;80(2):649.
111. Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Child.* 1951;26(127):205.
112. Moore FD, Lister J, Boyden CM, Ball MR, Sullivan N, Dagher FJ. The skeleton as a feature of body composition. Values predicted by isotope dilution and observed by cadaver dissection in an adult human female. *Human Biol.* 1968;40(2):135.
113. Allen TH, Welch BE, Trujillo TT, Roberts JE. Fat, water and tissue solids of the whole body less its bone mineral. *J Appl Physiol.* 1959;14:1009.
114. Ellis KJ. Evaluation of body composition in neonates and infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(1):87.
115. Behnke AR, Jr., Feen BG, Welham WC. The specific gravity of healthy men. Body weight divided by volume as an index of obesity. 1942. *Obes Res.* 1995;3(3):295.
116. Thomas LW. The chemical composition of adipose tissue of man and mice. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1962;47:179.
117. Fidanza F, Keys A, Anderson JT. Density of body fat in man and other mammals. *J Appl Physiol.* 1953;6(4):252.
118. Foster MA, Fowler PA, Fuller MF, Knight CH. Non-invasive methods for assessment of body composition. *Proc Nutr Soc.* 1988;47(3):375.
119. Bakker HK, Struikenkamp RS. Biological variability and lean body mass estimates. *Human Biol.* 1977;49(2):187.

120. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, Heshka S, Lichtman S, Pierson RN, Jr. Chemical determination of human body density in vivo: relevance to hydrodensitometry. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(6):1282.
121. Fields DA, Higgins PB, Radley D. Air-displacement plethysmography: here to stay. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(6):624.
122. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(3):453.
123. Demerath EW, Guo SS, Chumlea WC, Towne B, Roche AF, Siervogel RM. Comparison of percent body fat estimates using air displacement plethysmography and hydrodensitometry in adults and children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(3):389.
124. Dewit O, Fuller NJ, Fewtrell MS, Elia M, Wells JC. Whole body air displacement plethysmography compared with hydrodensitometry for body composition analysis. *Arch Dis Child.* 2000;82(2):159.
125. Nuñez C, Gallaher D, Baumgaetner R. A comparison of air displacement plethysmography with dual energy x-ray absorptiometry (DXA) in an elderly cohort. *Science Sport.* 1999;31:S.202.
126. Nunez C, Kovera AJ, Pietrobelli A, Heshka S, Horlick M, Kehayias JJ, et al. Body composition in children and adults by air displacement plethysmography. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(5):382.
127. Wells JC, Fuller NJ, Wright A, Fewtrell MS, Cole TJ. Evaluation of air-displacement plethysmography in children aged 5-7 years using a three-component model of body composition. *Br J Nutr.* 2003;90(3):699.
128. Lockner DW, Heyward VH, Baumgartner RN, Jenkins KA. Comparison of air-displacement plethysmography, hydrodensitometry, and dual X-ray absorptiometry for assessing body composition of children 10 to 18 years of age. *Ann NY Acad Sci.* 2000;904:72.
129. Fields DA, Goran MI. Body composition techniques and the four-compartment model in children. *J Aapp Physiol.* 2000;89(2):613.
130. Lohman TG. Assesment of body composition in children. *Pediatr Exercise Science.* 1989;1:19.
131. Roemmich JN, Clark PA, Weltman A, Rogol AD. Alterations in growth and body composition during puberty. I. Comparing multicompartement body composition models. *J Aapp Physiol.* 1997;83(3):927.
132. Wells JC, Fewtrell MS, Davies PS, Williams JE, Coward WA, Cole TJ. Prediction of total body water in infants and children. *Arch Dis Child.* 2005;90(9):965.
133. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2008;11(5):566.
134. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(3):305.
135. Lohman TG. Dual-energy X-ray absorptiometry. In: Roche AF, Heymsfield SB, Lohman TG, editors. *Human body composition: Human kinetics*; 1996. p. 63.
136. Kiebzak GM, Leamy LJ, Pierson LM, Nord RH, Zhang ZY. Measurement precision of body composition variables using the lunar DPX-L densitometer. *J Clin Densitom.* 2000;3(1):35.

137. Tothill P, Avenell A, Love J, Reid DM. Comparisons between Hologic, Lunar and Norland dual-energy X-ray absorptiometers and other techniques used for whole-body soft tissue measurements. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48(11):781.
138. Abrahamsen B, Gram J, Hansen TB, Beck-Nielsen H. Cross calibration of QDR-2000 and QDR-1000 dual-energy X-ray densitometers for bone mineral and soft-tissue measurements. *Bone.* 1995;16(3):385.
139. Tataranni PA, Pettitt DJ, Ravussin E. Dual energy X-ray absorptiometry: inter-machine variability. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20(11):1048.
140. Economos CD, Nelson ME, Fiatarone MA, Dallal GE, Heymsfield SB, Wang J, et al. A multi-center comparison of dual energy X-ray absorptiometers: in vivo and in vitro soft tissue measurement. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51(5):312.
141. Kelly TL, Berger N, Richardson TL. DXA body composition: theory and practice. *App Radiat Isot.* 1998;49(5-6):511.
142. Nord RH. DXA body composition properties: inherent in the physics or specific to scanner type? *App Rad Isot.* 1998;49(5-6):517.
143. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(6):1106.
144. Pietrobelli A, Wang Z, Formica C, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry: fat estimation errors due to variation in soft tissue hydration. *Am J Physiol.* 1998;274(5 Pt 1):E808.
145. Lands LC, Hornby L, Hohenkerk JM, Glorieux FH. Accuracy of measurements of small changes in soft-tissue mass by dual-energy x-ray absorptiometry. *Clin Invest Med.* 1996;19(4):279.
146. Formica C, Atkinson MG, Nyulasi I, McKay J, Heale W, Seeman E. Body composition following hemodialysis: studies using dual-energy X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Osteoporos Int.* 1993;3(4):192.
147. Haderslev KV, Svendsen OL, Staun M. Does paracentesis of ascites influence measurements of bone mineral or body composition by dual-energy x-ray absorptiometry? *Metabolism.* 1999;48(3):373.
148. Pieltain C, De Curtis M, Gerard P, Rigo J. Weight gain composition in preterm infants with dual energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Res.* 2001;49(1):120-4. Epub 2001/01/03.
149. Sopher AB, Thornton JC, Wang J, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB, Horlick M. Measurement of percentage of body fat in 411 children and adolescents: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with a four-compartment model. *Pediatrics.* 2004;113(5):1285.
150. Wells JC, Fuller NJ, Dewit O, Fewtrell MS, Elia M, Cole TJ. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5):904.
151. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child.* 2006;91(7):612.
152. Wong WW, Hergenroeder AC, Stuff JE, Butte NF, Smith EO, Ellis KJ. Evaluating body fat in girls and female adolescents: advantages and disadvantages of dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):384.

153. Shypailo RJ, Butte NF, Ellis KJ. DXA: can it be used as a criterion reference for body fat measurements in children? *Obesity*. 2008;16(2):457.
154. Kim J, Shen W, Gallagher D, Jones A, Jr., Wang Z, Wang J, et al. Total-body skeletal muscle mass: estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(5):1014.
155. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226.
156. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430.
157. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3 Suppl):388S.
158. Ellis KJ, Shypailo RJ, Wong WW. Measurement of body water by multifrequency bioelectrical impedance spectroscopy in a multiethnic pediatric population. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(5):847.
159. Pithan C, Mazariegos M, Solomons NW, Furst P. Monitoring of fluid changes in hospitalized, Malnourished, Guatemalan children using bioelectrical impedance spectroscopy (BIS). *App Radiat Isot*. 1998;49(5-6):615.
160. Fjeld CR, Freundt-Thurne J, Schoeller DA. Total body water measured by 18-O dilution and bioelectrical impedance in well and malnourished children. *Pediatr Res*. 1990;27(1):98.
161. Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, Smith EO, Ellis KJ. Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. *Pediatr Res*. 2000;47(5):578.
162. Sesmero MA, Mazariegos M, Pedron C, Jones J, Solomons NW. Bioimpedance electrical spectroscopy in the first six months of life: some methodologic considerations. *Nutrition*. 2005;21(5):567.
163. Patel RV, Peterson EL, Silverman N, Zarowitz BJ. Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance. *Crit Care Med*. 1996;24(11):1824.
164. Hannan WJ, Cowen SJ, Plester CE, Fearon KC, deBeau A. Comparison of bioimpedance spectroscopy and multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clin Sci*. 1995;89(6):651.
165. Patel RV, Matthie JR, Withers PO, Peterson EL, Zarowitz BJ. Estimation of total body and extracellular water using single- and multiple-frequency bioimpedance. *Ann Pharmacother*. 1994;28(5):565.
166. Scharfetter H, Monif M, Laszlo Z, Lambauer T, Hutten H, Hinghofer-Szalkay H. Effect of postural changes on the reliability of volume estimations from bioimpedance spectroscopy data. *Kidney Int*. 1997;51(4):1078.
167. Lorenzo AD, Andreoli A. Segmental bioelectrical impedance analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6(5):551.
168. Bracco D, Thiebaud D, Chiolerio R, Landry M, Burckhardt P, Schutz Y. Segmental body composition assessed by bioelectrical impedance analysis and DEXA in humans. *J Appl Physiol*. 1996;81:2580.

169. Scharfetter H, Schlager T, Stollberger R, Felsberger R, Hutten H, Hinghofer-Szalkay H. Assessing abdominal fatness with local bioimpedance analysis: basics and experimental findings. *IntJ Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(4):502.
170. Rutkove SB, Aaron R, Shiffman CA. Localized bioimpedance analysis in the evaluation of neuromuscular disease. *Muscle nerve*. 2002;25(3):390.
171. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int*. 1994;46(2):534.
172. Piccoli A, Pillon L, Favaro E. Asymmetry of the total body water prediction bias using the impedance index. *Nutrition*. 1997;13(5):438.
173. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition*. 2002;18(2):153.
174. Shen W, Liu H, Punyanitya M, Chen J, Heymsfield SB. Pediatric obesity phenotyping by magnetic resonance methods. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(6):595.
175. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr*. 2001;131(5):1589S.
176. Napolitano A, Miller SR, Murgatroyd PR, Coward WA, Wright A, Finer N, et al. Validation of a quantitative magnetic resonance method for measuring human body composition. *Obesity*. 2008;16(1):191.
177. Valtuena S, Kehayias J. Measurement of body fat mass in vivo: from two-compartment techniques to neutron activation analysis and DXA. *Medicina clinica*. 2001;116(15):590.
178. Brook CG. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child*. 1971;46(246):182.
179. Deurenberg P, Pieters JJ, Hautvast JG. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr*. 1990;63(2):293.
180. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *HumBiol*. 1988;60(5):709.
181. Isjwara RI, Lukito W, Schultink JW. Comparison of body compositional indices assessed by underwater weighing, bioelectrical impedance and anthropometry in Indonesian adolescent girls. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(4):641.
182. Probst M, Goris M, Vandereycken W, Van Coppenolle H. Body composition of anorexia nervosa patients assessed by underwater weighing and skinfold-thickness measurements before and after weight gain. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):190.
183. Casanova Roman M, Rodriguez Ruiz I, Rico de Cos S, Casanova Bellido M. Body composition analysis using bioelectrical and anthropometric parameters. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2004;61(1):23.
184. Tennefors C, Forsum E. Assessment of body fatness in young children using the skinfold technique and BMI vs body water dilution. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(3):541.
185. Smalley KJ, Knerr AN, Kendrick ZV, Colliver JA, Owen OE. Reassessment of body mass indices. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(3):405.

186. Larsson I, Henning B, Lindroos AK, Naslund I, Sjostrom CD, Sjostrom L. Optimized predictions of absolute and relative amounts of body fat from weight, height, other anthropometric predictors, and age 1. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):252.
187. Wells JC. A Hattori chart analysis of body mass index in infants and children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(3):325.
188. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(10):902.
189. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(11):1453.
190. de Ridder CM, de Boer RW, Seidell JC, Nieuwenhoff CM, Jeneson JA, Bakker CJ, et al. Body fat distribution in pubertal girls quantified by magnetic resonance imaging. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16(6):443.
191. Owens S, Litaker M, Allison J, Riggs S, Ferguson M, Gutin B. Prediction of visceral adipose tissue from simple anthropometric measurements in youths with obesity. *Obes Res.* 1999;7(1):16.
192. Gill A, Yu VY, Bajuk B, Astbury J. Postnatal growth in infants born before 30 weeks' gestation. *Arch Dis Child.* 1986;61(6):549.
193. Marks KA, Reichman B, Lusky A, Zmora E, Israel Neonatal N. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):236.
194. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F428.
195. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics.* 1997;100(4):640.
196. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):986.
197. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):e30.
198. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics.* 2006;118(5):e1452.
199. Fomon SJ. Body composition of the male reference infant during the first year of life. *Pediatrics.* 1967;40(5):863.
200. Ogle GD, Allen JR, Humphries IR, Lu PW, Briody JN, Morley K, et al. Body-composition assessment by dual-energy x-ray absorptiometry in subjects aged 4-26 y. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(4):746.
201. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, Patel M, Jackson AA, Elia M, et al. Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):980.
202. Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of being born small for gestational age on body composition: an 8-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* United States 2008. p. 3804-9.

203. Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Davies PS, Lucas A, Fewtrell MS. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1776.
204. de Bruin NC, van Velthoven KA, de Ridder M, Stijnen T, Juttman RE, Degenhart HJ, et al. Standards for total body fat and fat-free mass in infants. *Arch Dis Child.* 1996;74(5):386.
205. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, Kuczmarski RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics.* 1999;104(3):e33.
206. Elia M, Betts P, Jackson DM, Mulligan J. Fetal programming of body dimensions and percentage body fat measured in prepubertal children with a 4-component model of body composition, dual-energy X-ray absorptiometry, deuterium dilution, densitometry, and skinfold thicknesses. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):618.
207. Cooke RJ, Rawlings DJ, McCormick K, Griffin IJ, Faulkner K, Wells JC, et al. Body composition of preterm infants during infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(3):F188-91. Epub 1999/04/22.
208. Ramel SE, Gray HL, Ode KL, Younge N, Georgieff MK, Demerath EW. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(3):333-8. Epub 2011/05/24.
209. Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JC. Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age. *Am J Clin Nutr.* United States2004. p. 436-40.
210. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res.* United States2005. p. 211-5.
211. Uthaya S, Bell J, Modi N. Adipose tissue magnetic resonance imaging in the newborn. *Horm Res. Switzerland: 2004 S. Karger AG, Basel.; 2004.* p. 143-8.
212. Huysman WA, de Ridder M, de Bruin NC, van Helmond G, Terpstra N, Van Goudoever JB, et al. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(1):F46.
213. Gianni ML, Mora S, Roggero P, Amato O, Piemontese P, Orsi A, et al. Regional fat distribution in children born preterm evaluated at school age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* United States2008. p. 232-5.
214. Euser AM, Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Hille ET, Wit JM, Dekker FW. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr.* United States2005. p. 480-7.
215. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 1993;91(3):617.
216. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1985;75(5):976.
217. Butte NF, Garza C, Johnson CA, Smith EO, Nichols BL. Longitudinal changes in milk composition of mothers delivering preterm and term infants. *Early Hum Dev.* 1984;9(2):153.

218. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1.
219. Volpe JJ. *Neurology of the newborn.* 4 ed: WR Saunders Company; 2001.
220. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992;49(1):1.
221. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(8):1130.
222. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001;138(1):92.
223. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao U, Fernandez-Ramos C, Lizarraga A, et al. *Curvas y tablas de crecimiento.* Fundacion Faustino Orbegoza Eizaguirre ed2004.
224. VanItallie TB, Yang MU, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(6):953.
225. Wells JC, Cole TJ, steam As. Adjustment of fat-free mass and fat mass for height in children aged 8 y. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(7):947.
226. Wells JC, Victora CG. Indices of whole-body and central adiposity for evaluating the metabolic load of obesity. *Int J Obes* (2005). 2005;29(5):483.
227. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(2):308-17.
228. Ehrenkranz RA. Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2000;27(2):325.
229. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001;107(1):E1.
230. Torine IJ, Denne SC, Wright-Coltart S, Leitch C. Effect of late-onset sepsis on energy expenditure in extremely premature infants. *Pediatr Res.* 2007;61(5 Pt 1):600.
231. Tappy L, Chiolero R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit Care Medicine.* 2007;35(9 Suppl):S531.
232. Brooke OG. Energy requirements and utilization of the low birthweight infant. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1982;296:67.
233. Strack van Schijndel RJ, Weijs PJ, Koopmans RH, Sauerwein HP, Beishuizen A, Girbes AR. Optimal nutrition during the period of mechanical ventilation decreases mortality in critically ill, long-term acute female patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care.* 2009;13(4):R132.
234. Sices L, Wilson-Costello D, Minich N, Friedman H, Hack M. Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: Correlates and consequences. *Paediatric Child Health.* 2007;12(1):22.
235. Bertino E, Coscia A, Mombro M, Boni L, Rossetti G, Fabris C, et al. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(5):F349.

236. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, Dietz WH. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from the California Child Health and Development Study. *Pediatrics*. 2004;113(6):e617.
237. Carver JD. Nutrition for preterm infants after hospital discharge. *Advances in Pediatrics*. 2005;52:23.
238. Cooke RJ. Postdischarge nutrition of preterm infants: more questions than answers. Nestle Nutrition workshop series Paediatric programme. 2007;59:213.
239. McCormick FM, Henderson G, Fahey T, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD004866. Epub 2010/07/09.
240. O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, Vaughan J, Jefferies A, Campbell DM, et al. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *Pediatrics*. 2008;121(4):766-76. Epub 2008/04/03.
241. Cuevas KD, Silver DR, Brooten D, Youngblut JM, Bobo CM. The cost of prematurity: hospital charges at birth and frequency of rehospitalizations and acute care visits over the first year of life: a comparison by gestational age and birth weight. *Am J Nurs*. 2005;105(7):56.
242. Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *J Perinatol*. 2007;27(10):614.
243. Cutfield WS, Regan FA, Jackson WE, Jefferies CA, Robinson EM, Harris M, et al. The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14 Suppl A:S130-5.
244. Fuse Y, Nemoto Y, Wakae E, Tada H, Miyachi Y, Irie M. Maturation changes of urinary growth hormone excretion in the premature infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(6):1511-5.
245. Quattrin T, Albini CH, Mills BJ, MacGillivray MH. Comparison of urinary growth hormone and IGF-I excretion in small- and appropriate-for-gestational-age infants and healthy children. *Pediatr Res*. 1990;28(3):209-12.
246. Niklasson A, Engstrom E, Hard AL, Wikland KA, Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study. *Pediatr Res*. 2003;54(6):899.
247. Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Horm Res. Switzerland: 2008 S. Karger AG, Basel.; 2008. p. 319-28.*
248. Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Yogman MW, Sells JC. Growth status and growth rates of a varied sample of low birth weight, preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three years of age. *J Pediatr*. 1991;119(4):599.
249. Westerberg AC, Henriksen C, Ellingvag A, Veierod MB, Juliusson PB, Nakstad B, et al. First year growth among very low birth weight infants. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):556.
250. Monset-Couchard M, de Bethmann O. Catch-up growth in 166 small-for-gestational age premature infants weighing less than 1,000 g at birth. *Biol neonate*. 2000;78(3):161.
251. Jordan IM, Robert A, Francart J, Sann L, Putet G. Growth in extremely low birth weight infants up to three years. *Biol neonate*. 2005;88(1):57.
252. Rijken M, Wit JM, Le Cessie S, Veen S, Leiden Follow-Up Project on P. The effect of perinatal risk factors on growth in very preterm infants at 2 years of age: the Leiden Follow-Up Project on Prematurity. *Early Hum Dev*. 2007;83(8):527.

253. Trebar B, Traunecker R, Selbmann HK, Ranke MB. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1,320 children in Germany. *Pediatr Res*. 2007;62(2):209.
254. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Boyle M, Pinelli J, Paneth N, et al. Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth-weight controls. *JAMA*. 2006;295(6):667.
255. Sovio U, Bennett AJ, Millwood IY, Molitor J, O'Reilly PF, Timpson NJ, et al. Genetic determinants of height growth assessed longitudinally from infancy to adulthood in the northern Finland birth cohort 1966. *PLoS genetics*. 2009;5(3):e1000409.
256. Makhoul IR, Awad E, Tamir A, Weintraub Z, Rotschild A, Bader D, et al. Parental and perinatal factors affecting childhood anthropometry of very-low-birth-weight premature infants: a population-based survey. *Acta Paediatr*. 2009;98(6):963.
257. Itabashi K, Mishina J, Tada H, Sakurai M, Nanri Y, Hirohata Y. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev*. 2007;83(5):327.
258. Liu YX, Jalil F, Karlberg J. Risk factors for impaired length growth in early life viewed in terms of the infancy-childhood-puberty (ICP) growth model. *Acta Paediatr*. 1998;87(3):237.
259. Eickmann SH, Lima Mde C, Motta ME, Romani Sde A, Lira PI. Growth of full term low and adequate birth weight infants during the first two years of life. *Rev Saude Publica*. 2006;40(6):1073.
260. Ong KK, Langkamp M, Ranke MB, Whitehead K, Hughes IA, Acerini CL, et al. Insulin-like growth factor I concentrations in infancy predict differential gains in body length and adiposity: the Cambridge Baby Growth Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):156.
261. Patel L, Cavazzoni E, Whatmore AJ, Carney S, Wales JK, Clayton PE, et al. The contributions of plasma IGF-I, IGFBP-3 and leptin to growth in extremely premature infants during the first two years. *Pediatr Res*. United States2007. p. 99-104.
262. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F108.
263. Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics*. 2001;108(2):407.
264. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics*. 2009;123(1):e101.
265. Hack M, Merckatz IR, McGrath SK, Jones PK, Fanaroff AA. Catch-up growth in very-low-birth-weight infants. Clinical correlates. *Am J Dis Child*. 1984;138(4):370.
266. Cheong JL, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1534-40.
267. Cockerill J, Uthaya S, Doré CJ, Modi N. Accelerated postnatal head growth follows preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(3):F184-7.

268. Cooke RJ, Embleton ND, Griffin IJ, Wells JC, McCormick KP. Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age. *Pediatr Res* 2001;49(5):719.
269. Ford GW, Doyle LW, Davis NM, Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(8):778-84.
270. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1304-13.
271. Roggero P, Giannì ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PLoS One*. 2011;6(1):e14489.
272. Andersen LG, Angquist L, Eriksson JG, Forsen T, Gamborg M, Osmond C, et al. Birth weight, childhood body mass index and risk of coronary heart disease in adults: combined historical cohort studies. *PLoS One*. 2010;5(11):e14126.
273. Osler M, Lund R, Kriegbaum M, Andersen AM. The influence of birth weight and body mass in early adulthood on early coronary heart disease risk among Danish men born in 1953. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(1):57-61. Epub 2008/11/22.
274. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson SA. Body composition analysis by dual energy X-ray absorptiometry compared to chemical analysis of fat, lean and bone mass in small piglets. *Basic Life Sci*. 1993;60:157.
275. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson SA. Validation and application of dual-energy x-ray absorptiometry to measure bone mass and body composition in small infants. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(6):839.
276. Beltrand J, Nicolescu R, Kaguelidou F, Verkauskiene R, Sibony O, Chevenne D, et al. Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. *PloS one*. 2009;4(4):e5343.
277. Collinson A, Moore S, O'Connell M, Charalambos C, Prentice A. Developmental changes in leptin as a measure of energy status in human infants in a natural ecologic setting. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):488-94.
278. Cooke RJ, McCormick K, Griffin IJ, Embleton N, Faulkner K, Wells JC, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of diet on body composition. *Pediatr Res*. 1999;46(4):461-4. Epub 1999/10/06.
279. Rogers IS, Ness AR, Steer CD, Wells JC, Emmett PM, Reilly JR, et al. Associations of size at birth and dual-energy X-ray absorptiometry measures of lean and fat mass at 9 to 10 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):739.
280. Wells JC, Hallal PC, Wright A, Singhal A, Victora CG. Fetal, infant and childhood growth: relationships with body composition in Brazilian boys aged 9 years. *Int J Obes* 2005;29(10):1192.
281. Ahmad I, Nemet D, Eliakim A, Koepfel R, Grochow D, Coussens M, et al. Body composition and its components in preterm and term newborns: A cross-sectional, multimodal investigation. *Am J Hum Biol*. 2010;22(1):69-75. Epub 2009/06/18.
282. Koo WW, Walters J, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. Dual-energy X-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):997.

283. Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Caverio E, Meunier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr.* 1992;81(12):953.
284. Bishop N, Fewtrell M. Metabolic bone disease of prematurity. In: Glorieux FH, Juppner HA, Pettifor JM, editors. *Paediatric bone biology and disease*: Academic Press; 2003.
285. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatr Res.* 2001;50(3):309.
286. Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, Filipe A, Virella D, Leal E, et al. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):203-9. Epub 2011/01/18.
287. Avila-Diaz M, Flores-Huerta S, Martinez-Muniz I, Amato D. Increments in whole body bone mineral content associated with weight and length in pre-term and full-term infants during the first 6 months of life. *Arch Med Res.* 2001;32(4):288.
288. Koo WW, Warren L. Calcium and bone health in infants. *Neonatal Netw.* 2003;22(5):23-37. Epub 2003/11/06.
289. Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, et al. Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res.* 1999;14(5):810.
290. Chen HL, Lee CL, Tseng HI, Yang SN, Yang RC, Jao HC. Assisted exercise improves bone strength in very low birthweight infants by bone quantitative ultrasound. *J Paediatr Child Health.* 2010. p. 653-9.
291. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000;27(1):147.
292. Hori C, Tsukahara H, Fujii Y, Kawamitsu T, Konishi Y, Yamamoto K, et al. Bone mineral status in preterm-born children: assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *Biol Neonate.* 1995;68(4):254-8. Epub 1995/01/01.
293. Moore LL, Bradlee ML, Gao D, Singer MR. Effects of average childhood dairy intake on adolescent bone health. *J Pediatr. United States* 2008. p. 667-73.
294. Backstrom MC, Maki R, Kuusela AL, Sievanen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(3):F161-6. Epub 1999/04/22.
295. Korakaki E, Damilakis J, Gourgiotis D, Katonis P, Aligizakis A, Yachnakis E, et al. Quantitative ultrasound measurements in premature infants at 1 year of age: the effects of antenatal administered corticosteroids. *Calcif Tissue Int.* 2011;88(3):215-22. Epub 2010/12/25.
296. Eelloo JA, Roberts SA, Emmerson AJ, Ward KA, Adams JE, Mughal MZ. Bone status of children aged 5-8 years, treated with dexamethasone for chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. England* 2008. p. F222-4.
297. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(2):F82.
298. Vachharajani A, Mathur A, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *Neoreviews* 2009; 10:[e402-11 pp.].

299. Hovi P, Andersson S, Jarvenpää AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS medicine*. 2009;6(8):e1000135.
300. Breukhoven PE, Leunissen RW, de Kort SW, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults. *Eur J Endocrinol*. England2011. p. 133-8.
301. Dorsey KB, Thornton JC, Heymsfield SB, Gallagher D. Greater lean tissue and skeletal muscle mass are associated with higher bone mineral content in children. *Nutr Metab (Lond)*. England2010. p. 41.
302. Milinarsky A, Fischer S, Giadrosich V, Torres MT, Arriagada M, Arinovic R, et al. [Normalization of bone mineral density in premature-born children from Vina del Mar, Chile]. *Rev Med Chil*. Chile2007. p. 1546-50.
303. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud J.C, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*1998;27(2):184-90.
304. Fomon S.J, Haschke F, Ziegler E.E, Nelson S.E. Body composition of reference children from birth to age 10 years, *Am J Clin Nutr*1982;35(5):1169-75

11. ANEXOS

11.1. ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRE, MADRE O TUTORES DE LOS NIÑOS A TÉRMINO SANOS

Estudio longitudinal de niños de muy bajo peso al nacimiento: Determinación de composición corporal, repercusión hormonal y neurológica y factores genéticos que influyen en la desnutrición prenatal y postnatal.

Un gran esfuerzo e investigación se está realizando por mejorar la calidad de vida de los niños prematuros que sobreviven. Algunos bebés tienen dificultad para ganar peso. **Este hospital está estudiando la repercusión de esta desnutrición.** Es posible que su hijo/a pueda participar en el estudio. Su médico puede explicarle más...La única cosa que Ud. debe hacer es preguntar.

Qué puede ocurrir cuando un niño no gana peso adecuadamente?. Cuando esta desnutrición ocurre intraútero puede afectar al individuo hasta en la edad adulta, con un **aumento en la incidencia de diabetes y obesidad. Necesitamos conocer si esto ocurre también cuando la desnutrición ocurre postnatalmente.** Además se desconocen las **necesidades de calorías** de estos niños tras el alta y no se ha evaluado el **impacto** de la desnutrición **en el desarrollo neurológico a largo plazo.** Así mismo desconocemos si las variaciones normales de ciertos genes explicarían también el peso durante la primera infancia, así como la distinta composición corporal.

Porque no gana peso adecuadamente un recién nacido?. En parte debido a las altas necesidades de nutrientes, a problemas médicos y a la inmadurez de sus órganos y sistemas. Su hijo ha nacido en nuestra Unidad y queremos controlar su nutrición durante la primera infancia, anotando lo que come y monitorizando el crecimiento. Queremos evaluar las necesidades calóricas y la composición corporal, la respuesta de hormonas como la insulina, el cortisol y la leptina, entre otras. También queremos conocer si existe una base genética que explique las diferencias encontradas.

¿Cómo lo vamos a hacer?. **Queremos invitarles a que su bebé entre a participar en un estudio para seguirle más estrechamente.** *La participación es voluntaria,* Ud. no tiene porque incluir a su hijo en el estudio. **Su bebé será cuidado de la misma manera si no**

participa en el estudio. Si cambia de parecer puede sacar a su hijo del seguimiento cuando desee. Se notificará al Ministerio Fiscal de la inclusión de un menor en el proyecto de investigación. **Si acepta participar, le comunicamos que el estudio** tiene diferentes etapas:

⇒ **Al nacimiento:** si es posible, extracción de sangre de cordón, 4.5 cc.

⇒ **Durante la primera infancia, a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses:** historia familiar, control de la ingesta y antropometría (medición del peso, talla y perímetro cefálico), se realizará una extracción de sangre para estudio hormonal, 4.5 cc, y una valoración nutricional (medición de la composición corporal, mediante bioimpedancia, administración de agua marcada con deuterio y densitometría y antropometría).

Tanto el estudio hormonal como genético implica la extracción de una pequeña muestra de sangre. El estudio hormonal se hará coincidir con la realización de análisis de rutina. La bioimpedancia es una prueba inocua en la que mediante la aplicación de una pequeña corriente oscilante se mide su transmisión por el organismo y de esta manera podemos conocer la proporción de masa grasa y tejido magro. La densitometría mide el contenido mineral óseo y mediante la diferente densidad de los tejidos es capaz de distinguir músculo de grasa. La radiación administrada es inferior a una radiografía. El deuterio es un compuesto que existe en la naturaleza, inocuo. Su administración y la previa y posterior recogida de orina permiten estimar la cantidad de agua del organismo y la composición corporal.

Estos estudios se repetirán junto con una encuesta dietética a los tres, seis, doce y veinticuatro meses de edad y a los tres años. Además:

⇒ **En el primer año de edad postnatal corregida:** se realizará estudio genético, de genes relacionados con el crecimiento. Tanto el estudio hormonal como genético implica la extracción de una pequeña muestra de sangre, 5.5 cc. El estudio genético implica detectar variantes normales de genes que regulan el crecimiento.

Nos proponemos incluir 140 pacientes en el estudio con un peso al nacimiento inferior a 1500 gramos y una edad gestacional inferior a 34 semanas y 100 niños nacidos a término. **No existe ningún riesgo** por participar en el estudio, salvo los inherentes a la extracción de

sangre, como infección local o hematoma en el lugar de punción. Las extracciones coinciden siempre con otras que se practican de forma independiente al estudio. Se intentará minimizar este riesgo sí como las molestias de dicha punción, mediante la administración de azúcar. La vigilancia más estrecha posibilita prestar una **mejor atención**. Si tiene alguna duda no renuncie a preguntar, a la gente que participa en estudios les surgen preguntas. No se preocupe por mostrar sus dudas.

Los criterios de exclusión son:

- ⇒ Malformaciones mayores
- ⇒ Alteraciones cromosómicas
- ⇒ Malcrecimiento intrauterino
- ⇒ Raza no caucásica.

Los datos de este estudio son **estrictamente confidenciales**, de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999. El acceso a la Historia clínica por los investigadores se hará de acuerdo con la ley 41/2002. Los resultados globales obtenidos los pondremos, como es habitual, en conocimiento del resto de la comunidad médica internacional para que puedan ser de beneficio para otros niños, respetando la confidencialidad y la imposibilidad de identificación.

Dado que el proyecto de investigación conlleva estudio genético se adjunta una hoja de información específica. La negativa a la participación en el estudio genético no invalida su participación en el resto del estudio.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital. El investigador principal es el Dr. Sáenz de Pipaón y los responsables de proporcionar información son el Dr. Hawkins y la Dra. Martinez Biarge, teléfono 91 7277416. Muchas gracias por su tiempo.

11.2. ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRE, MADRE O TUTORES DE LOS NIÑOS PREMATUROS

Un gran esfuerzo e investigación se está realizando por mejorar la calidad de vida de los niños prematuros que sobreviven. Algunos bebés prematuros tienen dificultad para ganar peso. **Este hospital está estudiando la repercusión de esta desnutrición.** Es posible que su hijo/a pueda participar en el estudio. Su médico puede explicarle más...La única cosa que Ud. debe hacer es preguntar.

Qué puede ocurrir cuándo un niño no gana peso adecuadamente?. Cuando esta desnutrición ocurre intraútero puede afectar al individuo hasta en la edad adulta, con un **aumento en la incidencia de diabetes y obesidad. Necesitamos conocer si esto ocurre también cuando la desnutrición ocurre postnatalmente.** Además se desconocen la composición corporal de estos niños tras el alta y no se ha evaluado el **impacto** de la desnutrición a las treinta y seis semanas de edad posmenstrual **en el desarrollo neurológico a largo plazo.** Así mismo desconocemos si las variaciones normales de ciertos genes explicarían también el peso a las treinta y seis semanas, edad próxima al alta del servicio de neonatología, y durante la primera infancia, así como la distinta composición corporal.

Porque no gana peso adecuadamente un recién nacido de muy bajo peso?. En parte debido a las altas necesidades de nutrientes, a los problemas médicos derivados de su prematuridad y a la inmadurez de sus órganos y sistemas. Su hijo va a ingresar o ha ingresado en nuestra Unidad y queremos controlar su nutrición hasta el alta, anotando lo que come y monitorizando el crecimiento. Queremos evaluar la composición corporal, la respuesta de hormonas como la insulina, el cortisol y la leptina y la evolución neurológica. También queremos conocer si existe una base genética que explique las diferencias encontradas.

¿Cómo lo vamos a hacer?. Habitualmente nosotros seguimos a los niños hasta los 8 años. **Queremos invitarles a que su bebé entre a participar en un estudio para seguirle más estrechamente.** Así los doctores podremos conocer si la desnutrición tiene repercusiones o no. *La participación es voluntaria,* Ud. no tiene porque incluir a su hijo en el estudio. **Su**

bebé será cuidado de la misma manera si no participa en el estudio y también será seguido en nuestra policlínica. Si cambia de parecer puede sacar a su hijo del seguimiento cuando desee. Se notificará al Ministerio Fiscal de la inclusión de un menor en el proyecto de investigación. **Si acepta participar, le comunicamos que el estudio tiene diferentes etapas:**

⇒ **Al nacimiento** si es posible extracción de sangre de cordón.

⇒ **Durante el ingreso:** historia familiar, control de la ingesta y antropometría (medición del peso, talla y perímetro cefálico). En un momento cercano al alta se realizará una extracción de sangre, 4.5 cc, para estudio hormonal y una valoración nutricional (medición de la composición corporal, mediante bioimpedancia, administración de agua marcada con deuterio y antropometría).

El estudio hormonal se hará coincidir con la realización de análisis de rutina. La bioimpedancia es una prueba inocua en la que mediante la aplicación de una pequeña corriente oscilante se mide su transmisión por el organismo y de esta manera podemos conocer la proporción de masa grasa y tejido magro. El deuterio es un compuesto que existe en la naturaleza, inocuo. Su administración y la previa y posterior recogida de orina permiten estimar la cantidad de agua del organismo y la composición corporal.

Estos estudios se repetirán junto con una encuesta dietética y una densitometría a los seis, doce, dieciocho, veinticuatro meses de edad postnatal corregida (edad postnatal contada a partir de las 40 semanas de edad pomenstrual, no desde la fecha de nacimiento) y a los tres años. La densitometría mide el contenido mineral óseo y mediante la diferente densidad de los tejidos es capaz de distinguir músculo de grasa. La radiación administrada es inferior a una radiografía. Además:

⇒ **En el primer año de edad postnatal corregida:** se realizará estudio genético, de genes relacionados con el crecimiento. Tanto el estudio hormonal como genético implica la extracción de una pequeña muestra de sangre, 5.5 cc. El estudio genético implica detectar variantes normales de genes que regulan el crecimiento. La realización de éstas pruebas se hará coincidiendo con las visitas programadas en la consulta de seguimiento.

⇒ **A los dos años de edad postnatal corregida:** evaluación del desarrollo neurológico mediante un examen clínico neurológico estructurado y aplicación del test de Bayley,

para medir el desarrollo mental y psicomotor. Ambas pruebas forma parte de la rutina del seguimiento, y se harán igualmente participe el niño o no en el estudio.

En veinte niños que desarrollen enfermedad pulmonar crónica se evaluará el gasto energético total mediante agua doblemente marcada en los meses tres, seis y doce. Esta técnica es un método isotópico inventado en los años 1950 que permite conocer el gasto energético en condiciones habituales. En la práctica el método consiste en la administración de los isótopos de hidrógeno y oxígeno y de cuantificar el ritmo de eliminación de los mismos mediante la recogida de orina. La negativa a participar en este estudio no invalida su participación en el resto.

Nos proponemos incluir 140 pacientes en el estudio con un peso al nacimiento inferior a 1500 gramos y una edad gestacional inferior a 34 semanas y 100 niños nacidos a término.

No existe ningún riesgo por participar en el estudio, salvo los inherentes a la extracción de sangre, como infección local o hematoma en el lugar de punción. Las extracciones coinciden siempre con otras que se practican de forma independiente al estudio. Se intentará minimizar este riesgo así como las molestias de dicha punción, mediante la administración de azúcar. La vigilancia más estrecha posibilita prestar una **mejor atención**. Si tiene alguna duda no renuncie a preguntar, a la gente que participa en estudios les surgen preguntas. No se preocupe por mostrar sus dudas.

Los criterios de exclusión son:

⇒ Malformaciones mayores

⇒ Alteraciones cromosómicas

Es un hecho que su bebé necesita un seguimiento y esa es la razón de este estudio. Los datos de este estudio son **estrictamente confidenciales**, de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999. El acceso a la Historia clínica por los investigadores se hará de acuerdo con la ley 41/2002. Los resultados globales obtenidos los pondremos, como es habitual, en conocimiento del resto de la comunidad médica internacional para que puedan ser de beneficio para otros niños, respetando la confidencialidad y la imposibilidad de identificación.

Dado que el proyecto de investigación conlleva estudio genético se adjunta una hoja de información específica. La negativa a la participación en el estudio genético no invalida su participación en el resto del estudio.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital. El investigador principal es el Dr. Sáenz de Pipaón y los responsables de proporcionar información son el Dr. Sáenz de Pipaón y la Dra. Martinez Biarge, teléfono 91 7277416.

Muchas gracias por su tiempo.

11.3. ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRE, MADRE O TUTOR

Estudio longitudinal de niños de muy bajo peso al nacimiento: Determinación de composición corporal, repercusión hormonal y neurológica y factores genéticos que influyen en la desnutrición prenatal y postnatal.

Yo, (nombre y apellidos) en
calidad de(relación con el participante) de
..... (nombre del participante).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:(nombre de persona involucrada en el estudio)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar a mi hijo/a del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

YO presto/no presto mi conformidad con que se analice la sangre de cordón
de..... (nombre del participante).

YO presto/no presto mi conformidad con que
(nombre del participante) participe en este estudio.

Presto/ no presto mi conformidad para que
(nombre del participante) si desarrolla enfermedad pulmonar crónica se pueda evaluar su
gasto energético mediante agua doblemente marcada.

Fecha:

Firma del representante

Firma del investigador

11.4. ANEXO 4 :HOJA DE RECOGIDA DE DATOS GRUPO CONTROL CON SEGUIMIENTO:

Comprobar antes de incluir un paciente en el estudio:

- Peso adecuado para la edad gestacional
- Edad gestacional ≥ 37 semanas
- No malformaciones congénitas
- Consentimiento informado de al menos uno de los padres.
- Raza caucásica

Historia familiar

- | | | | |
|--|------------|--------------|-----|
| ❖ Padre: Talla (cm):
(kg/cm ²):
BMI percentil: | Peso (kg): | Edad (años): | BMI |
| ❖ Madre: Talla (cm):
(kg/cm ²):
BMI percentil: | Peso (kg): | Edad (años): | BMI |

Nivel sociocultural:

Padre:

Madre:

- Madre fumadora

- Sí: nº cigarrillos /día =

- No: ex –fumadora: sí
no

Antecedentes familiares: **Diabetes tipo 2: SI/NO** (marcar lo que es cierto)

Edad de comienzo (años):

Edad de comienzo <40 años: SI/NO (marcar lo que es cierto)

Diabetes materna: SI/NO (marcar lo que es cierto)

Nº de orden del niño dentro de los hermanos:

SANGRE DE CORDÓN:

IGF-I:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Colesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:

Ghrelin total:

Ghrelin activa:

Cortisol:

Número de paciente:

Teléfono de contacto 1:

- Teléfono de contacto 2:

Teléfono de contacto 3:

Sexo: (V/M)
Número historia clínica de la madre:

<i>Peso RN</i>	<i>z-score</i>
<i>Talla RN</i>	<i>z-score</i>
<i>P cef RN</i>	<i>z-score</i>
Edad gestacional:	
Fecha de nacimiento:	

6 meses de edad postnatal:

Fecha:

Ingesta:

Pecho: S/N	n° de tomas (media de 7 días):
Leche materna: S/N	n° de tomas/día (media de 7 días):
	Volumen medio por toma (ml):
Fórmula: S/N	Nombre de la fórmula:
	Modo de preparación:
	n° de tomas/día (media de 7 días):
	Volumen medio por toma (ml):
Alimentación complementaria:	
Desayuno:	
Media mañana:	
Comida:	
Merienda:	
Cena:	
Lactancia materna: S/N	
4-7 semanas	
8-11 semanas	
Ingesta ml/kg/día:	
Cal/kg/día:	
G de proteínas/kg/día:	
Mg de Ca/kg/día:	
Mg de P/kg/día:	

Antropometría

Peso:	z-score
Talla:	z-score
P cef:	z-score
Perímetro braquial:	
Pliegues subcutáneos:	
Subescapular	
Tricipital	
Bicipital	
Suprailiaca	

Masa magra según la ecuación de Brook CGD (kg):

Niños: $1.169 - 0.0788 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Niñas: $1.2063 - 0.0999 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Mediciones de bioimpedancia:

Resistencia

Reactancia

Agua corporal total: $0.18 * \text{talla}^2 / Z + 0.39 * \text{peso} + 0.76$

Donde Z es impedancia

$\text{Impedancia} = (\text{resistencia}^2 + \text{reactancia}^2)^{1/2}$

Masa magra = Agua corporal total / 0.807

Masa grasa = peso – masa magra

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:

Deutrium dilution space:

Agua corporal total:

Densitometría:

% de masa grasa:

Densidad mineral ósea (g/cm^2):

Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

Ferritina:

Zinc sérico:

IGF-I:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Colesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:

Ghrelin total:

Ghrelin activa:

TNF α :

IL-6:

Cortisol:

12 meses de edad postnatal:

Fecha:

Ingesta:

Pecho: S/N

Leche materna: S/N

Fórmula: S/N

nº de tomas (media de 7 días):

nº de tomas/día (media de 7 días):

Volumen medio por toma (ml):

Nombre de la fórmula:

Modo de preparación:

nº de tomas/día (media de 7 días):

Volumen medio por toma (ml):

Alimentación complementaria:

Desayuno:
Media mañana:
Comida:
Merienda:
Cena:

Lactancia materna desde los seis meses: S/N

4-7 semanas
8-11 semanas
12-19 semanas
20-27 semanas

Ingesta ml/kg/día:
Cal/kg/día:
G de proteínas/kg/día:
Mg de Ca/kg/día
Mg de P/kg/día:

Antropometría

Peso: z-score
Talla: z-score
P cef: z-score

Perímetro braquial:
Pliegues subcutáneos:

Subescapular
Tricipital
Bicipital
Suprailiaca

Masa magra según la ecuación de Brook CGD (kg):

Niños: $1.169 - 0.0788 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$
Niñas: $1.2063 - 0.0999 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Mediciones de bioimpedancia:

Resistencia
Reactancia

Agua corporal total: $0.18 * \text{talla}^2 / Z + 0.39 * \text{peso} + 0.76$

Donde Z es impedancia

$\text{Impedancia} = (\text{resistencia}^2 + \text{reactancia}^2)^{1/2}$

Masa magra = Agua corporal total / 0.807

Masa grasa = peso – masa magra

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:

Deutrium dilution space: Agua corporal total:

Densitometría:

% de masa grasa:
Densidad mineral ósea (g/cm^2):
Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

IGFBP-1:

Insulina:

Cholesterol:

Leptina:

Receptor de leptina:

Resistina:

Ghrelin activa:

IL-6:

Cortisol:

Estudio genético:

Polimorfismo de IGFBP-3:

Polimorfismo de Adiponectina:

18 meses de edad postnatal corregida:

Fecha:

Ingesta:

nº de tomas (media de 7 días):

nº de tomas/día (media de 7 días):

Volumen medio por toma (ml):

Nombre de la fórmula:

Modo de preparación:

nº de tomas/día (media de 7 días):

Volumen medio por toma (ml):

Alimentación complementaria:

Desayuno:

Media mañana:

Comida:

Merienda:

Cena:

Lactancia materna desde los doce meses: S/N

4-7 semanas

8-11 semanas

12-19 semanas

20-24 semanas

Ingesta ml/kg/día:

Cal/kg/día:

G de proteínas/kg/día:

Mg de Ca/kg/día

Mg de P/kg/día:

Antropometría

Peso: z-score

Talla: z-score

P cef: z-score

Perímetro braquial:

Pliegues subcutáneos:

Subescapular

Tricipital

Bicipital

Suprailiaca

Masa magra según la ecuación de Brook CGD (kg):

Niños: $1.169 - 0.0788 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Niñas: $1.2063 - 0.0999 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Mediciones de bioimpedancia:

Resistencia

Reactancia

Agua corporal total: $0.18 * \text{talla}^2 / Z + 0.39 * \text{peso} + 0.76$

Donde Z es impedancia

$\text{Impedancia} = (\text{resistencia}^2 + \text{reactancia}^2)^{1/2}$

Masa magra = Agua corporal total / 0.807

Masa grasa = peso – masa magra

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:

Deutrium dilution space: Agua corporal total:

Densitometría:

% de masa grasa:

Densidad mineral ósea (g/cm^2):

Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

IGF-I:

Cortisol:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Colesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:

Ghrelin total:

Ghrelin activa:

Masa magra según la ecuación de Brook CGD (kg):

Niños: $1.169 - 0.0788 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Niñas: $1.2063 - 0.0999 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Mediciones de bioimpedancia:

Resistencia

Reactancia

Agua corporal total: $0.18 * \text{talla}^2 / Z + 0.39 * \text{peso} + 0.76$

Donde Z es impedancia

$\text{Impedancia} = (\text{resistencia}^2 + \text{reactancia}^2)^{1/2}$

Masa magra = Agua corporal total / 0.807

Masa grasa = peso – masa magra

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:

Deutrium dilution space:

Agua corporal total:

Densitometría:

% de masa grasa:

Densidad mineral ósea (g/cm^2):

Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

IGF-I:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Colesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:

Ghrelin total:

Ghrelin activa:

TNF α :

IL-6:

Cortisol:

Test de desarrollo mental de Bayley a los 24 meses.

Puntuación desarrollo motor:

Puntuación desarrollo mental:

Retraso en el desarrollo: MDI o PDI < 84 (<-1ds)

Retraso mental o desarrollo motor severamente retrasado: MDI o PDI < 68 (<-2ds)

Examen neurológico estandarizado:

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:

Deutrium dilution space:

Agua corporal total:

Densitometría:

% de masa grasa:

Densidad mineral ósea (g/cm^2):

Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

IGF-I:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Colesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:

Ghrelin total:

Ghrelin activa:

TNF α :

IL-6:

Cortisol:

11.5. ANEXO 5: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS NIÑOS DE MUY BAJO PESO

Comprobar antes de incluir un paciente en el estudio:

- Peso al nacimiento < 1500 g
- Edad gestacional < 34 semanas
- No malformaciones congénitas
- Consentimiento informado de al menos uno de los padres.

Historia familiar

- Padre: Talla (cm): Peso (kg): Edad (años): BMI (kg/cm²):
 BMI percentil:

- Madre: Talla (cm): Peso (kg): Edad (años): BMI (kg/cm²):
BMI percentil:

- Nivel sociocultural:

Padre:

Madre:

- Madre fumadora

- Sí: nº cigarrillos /día =

- No: ex –fumadora: sí

no

- N° de orden del niño dentro de los hermanos:

Antecedentes familiares: **Diabetes tipo 2:** SI/NO (marcar lo que es cierto)

Edad de comienzo (años):

Edad de comienzo <40 años: SI/NO (marcar lo que es cierto)

Diabetes materna: SI/NO (marcar lo que es cierto)

SANGRE DE CORDÓN:

IGF-I:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Cholesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:

Ghrelin total:

Ghrelin activa:

TNF α :

IL-6:

Cortisol:

Datos del paciente:

- Paciente número: Teléfono de contacto 1:

- Teléfono de contacto 2: Teléfono de contacto 3:

- Sexo: (V/M)

- Número historia clínica:

- Antropometría:

Peso: z-score
Talla: z-score
P cef: z-score
Perímetro braquial:

Sepsis (definida como clínica más hemocultivo positivo): S/N

Retinopatía: S/N

Grado:

Enterocolitis necrotizante:

Grado:

Enfermedad pulmonar crónica: S/N

Lactancia materna como principal fuente de nutrientes (>50%) durante al menos 4 semanas: S/N

Ingesta:

Pecho: S/N nº de tomas (media de 7 días):
Leche materna: S/N nº de tomas/día (media de 7 días):
 Volumen medio por toma (ml):
Fórmula: S/N Nombre de la fórmula:
 Modo de preparación:
 nº de tomas/día (media de 7 días):
 Volumen medio por toma (ml):
Ingesta ml/kg/día:
Cal/kg/día:
G de proteínas/kg/día:
Mg de Ca/kg/día
Mg de P/kg/día:

Mediciones de bioimpedancia:

Resistencia
Reactancia
Agua corporal total: $0.18 * \text{talla}^2 / Z + 0.39 * \text{peso} + 0.76$
Donde Z es impedancia
 $\text{Impedancia} = (\text{resistencia}^2 + \text{reactancia}^2)^{1/2}$
Masa magra = Agua corporal total / 0.81
Masa grasa = peso – masa magra

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:
Deutrium dilution space: Agua corporal total:

En ayunas a primera hora de la mañana:

IGF-I:
IGFBP-1:
Glucosa:
Insulina:
Glucosa/Insulina:
Colesterol:

Triglicéridos:
Leptina:
Receptor de leptina:
Adiponectina:
Resistina:
Ghrelin total:
Ghrelin activa:
TNF α :
IL-6:
Cortisol:

6 meses de edad postnatal corregida:

Fecha:

Ingesta:

Pecho: S/N n° de tomas (media de 7 días):
Leche materna: S/N n° de tomas/día (media de 7 días):
Volumen medio por toma (ml):
Fórmula: S/N Nombre de la fórmula:
Modo de preparación:
n° de tomas/día (media de 7 días):
Volumen medio por toma (ml):
Alimentación complementaria:
Desayuno:
Media mañana:
Comida:
Merienda:
Cena:

Lactancia materna duración: semanas

Ingesta ml/kg/día:
Cal/kg/día:
G de proteínas/kg/día:
Mg de Ca/kg/día:
Mg de P/kg/día:

Antropometría:

Peso:	z-score
Talla:	z-score
P cef:	z-score
Perímetro braquial:	
Pliegues subcutáneos:	
Subescapular	
Tricipital	
Bicipital	

Suprailiaca

Masa magra según la ecuación de Brook CGD (kg):

Niños: $1.169 - 0.0788 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Niñas: $1.2063 - 0.0999 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Si Enfermedad Pulmonar Crónica:

Gasto energético total

Mediciones de bioimpedancia:

Resistencia

Reactancia

Agua corporal total: $0.18 * \text{talla}^2 / Z + 0.39 * \text{peso} + 0.76$

Donde Z es impedancia

Impedancia = $(\text{resistencia}^2 + \text{reactancia}^2)^{1/2}$

Masa magra = Agua corporal total / 0.807

Masa grasa = peso – masa magra

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:

Deutrium dilution space:

Agua corporal total:

Densitometría:

% de masa grasa:

Densidad mineral ósea (g/cm^2):

Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

Ferritina:

Zinc sérico:

IGF-I:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Colesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:

Ghrelin total:

Ghrelin activa:

TNF α :

IL-6:

Cortisol:

Masa magra = Agua corporal total / 0.807

Masa grasa = peso – masa magra

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:

Deutrium dilution space:

Agua corporal total:

Densitometría:

% de masa grasa:

Densidad mineral ósea (g/cm^2):

Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

IGF-I:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Colesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:

Ghrelin total:

Ghrelin activa:

TNF α :

IL-6:

Cortisol:

Estudio genético:

Polimorfismo de IGF-I:

Polimorfismo de IGFBP-3:

Polimorfismo de Adiponectina:

18 meses de edad postnatal corregida:

Fecha:

Ingesta:

Pecho: S/N

nº de tomas (media de 7 días):

Leche materna: S/N

nº de tomas/día (media de 7 días):

Volumen medio por toma (ml):

Fórmula: S/N

Nombre de la fórmula:

Modo de preparación:

nº de tomas/día (media de 7 días):

Volumen medio por toma (ml):

Alimentación complementaria:

Desayuno:

Media mañana:

Comida:

Merienda:

Cena:

Lactancia materna duración: semanas

Ingesta ml/kg/día:
Cal/kg/día:
G de proteínas/kg/día:
Mg de Ca/kg/día
Mg de P/kg/día:

Antropometría

Peso: z-score
Talla: z-score
P cef: z-score

Perímetro braquial:

Pliegues subcutáneos:

Subescapular

Tricipital

Bicipital

Suprailiaca

Masa magra según la ecuación de Brook CGD (kg):

Niños: $1.169 - 0.0788 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Niñas: $1.2063 - 0.0999 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Mediciones de bioimpedancia:

Resistencia

Reactancia

Agua corporal total: $0.18 * \text{talla}^2 / Z + 0.39 * \text{peso} + 0.76$

Donde Z es impedancia

$\text{Impedancia} = (\text{resistencia}^2 + \text{reactancia}^2)^{1/2}$

Masa magra = Agua corporal total / 0.807

Masa grasa = peso – masa magra

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:

Deutrium dilution space: Agua corporal total:

Densitometría:

% de masa grasa:

Densidad mineral ósea (g/cm^2):

Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

IGF-I:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Colesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:

Ghrelin total:

Ghrelin activa:

TNF α :

IL-6:

Cortisol:

Densitometría:

% de masa grasa:
Densidad mineral ósea (g/cm^2):
Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

IGF-I:
IGFBP-1:
Glucosa:
Insulina:
Glucosa/Insulina:
Colesterol:
Triglicéridos:
Leptina:
Receptor de leptina:
Adiponectina:
Resistina:
Ghrelin total:
Ghrelin activa:
TNF α :
IL-6:
Cortisol:

Test de desarrollo mental de Bayley a los 24 meses.

Puntuación desarrollo motor:

Puntuación desarrollo mental:

Retraso en el desarrollo: MDI o PDI < 84 (<-1ds)

Retraso mental o desarrollo motor severamente retrasado: MDI o PDI < 68 (<-2ds)

Examen neurológico estandarizado:

36 meses de edad postnatal:**Fecha:****Ingesta:**

Pecho: S/N	nº de tomas (media de 7 días):
Leche materna: S/N	nº de tomas/día (media de 7 días):
	Volumen medio por toma (ml):
Fórmula: S/N	Nombre de la fórmula:
Modo de preparación:	
nº de tomas/día (media de 7 días):	
Volumen medio por toma (ml):	
Alimentación complementaria:	
Desayuno:	
Media mañana:	
Comida:	
Merienda:	

Cena:
Ingesta ml/kg/día:
Cal/kg/día:
G de proteínas/kg/día:
Mg de Ca/kg/día
Mg de P/kg/día:

Antropometría

Peso: z-score
Talla: z-score
P cef: z-score

Perímetro braquial:
Pliegues subcutáneos:

Subescapular
Tricipital
Bicipital
Suprailiaca

Masa magra según la ecuación de Brook CGD (kg):

Niños: $1.169 - 0.0788 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Niñas: $1.2063 - 0.0999 * \log \text{ suma de 4 pliegues subcutáneos}$

Mediciones de bioimpedancia:

Resistencia

Reactancia

Agua corporal total: $0.18 * \text{talla}^2 / Z + 0.39 * \text{peso} + 0.76$

Donde Z es impedancia

$\text{Impedancia} = (\text{resistencia}^2 + \text{reactancia}^2)^{1/2}$

Masa magra = Agua corporal total / 0.807

Masa grasa = peso – masa magra

Medición del agua corporal total con agua deuterada:

Aumento de la abundancia de deuterio en la orina, por mil:

Deutrium dilution space: Agua corporal total:

Densitometría:

% de masa grasa:

Densidad mineral ósea (g/cm^2):

Contenido mineral óseo (g):

En ayunas a primera hora de la mañana:

IGF-I:

IGFBP-1:

Glucosa:

Insulina:

Glucosa/Insulina:

Colesterol:

Triglicéridos:

Leptina:

Receptor de leptina:

Adiponectina:

Resistina:
Ghrelin total:
Ghrelin activa:
TNF α :
IL-6:
Cortisol:

Los resultados de este trabajo han sido presentados de forma parcial en los siguientes congresos :

- XXIII Congreso de la Sociedad Española de Neonatología. Oviedo 2011.
- 19th workshop on neonatology. La Granja, Segovia 2011.
- 2nd Congress of the European Academy of Paediatrics, Niza, Octubre 2008.
- Congreso de Medicina Nuclear
- Pediatric Academic Societies' Annual Meeting Toronto 2007.
- 14th European Workshop on Neonatology. Trondheim, Norway. Agosto 2006
- XX Congreso Europeo de Perinatología. Praga, Mayo 2006
- Europaediatrics. Barcelona (Octubre 2006)